Н.Н. КАРКИЩЕНКО

АЛЬТЕРНАТИВЫ БИОМЕДИЦИНЫ

Том 1

ОСНОВЫ БИОМЕДИЦИНЫ И ФАРМАКОМОДЕЛИРОВАНИЯ



Межакадемическое издательство ВПК
Москва
2007

УДК 61:57.089
52.81в6

Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Осно-
К-23 вы биомедицины и фармакомоделирования — М.: Изд-во ВПК, 2007. — 320 с.: 86 ил.
ISBN

Монография посвящена историческим предпосылкам, а также теоретическим и прикладным аспектам биомедицины и фармакомоделирования, построения и анализа биомоделей. Даны современные представления о дизайне и планировании экспериментов, проверке гипотез, о подобиях и аллометрии, экстраполяционных возможностях и пределах использования традиционных и альтернативных моделей. Книга построена на собственных экспериментальных и клинических материалах, относящихся к доклинической и клинической фармакологии, а также биомедицинским технологиям.

Издание одобрено и рекомендовано к печати Президиумом РАРАН.

Karkischenko N.N. Biomedicine alternatives. Part1. Basic principles of biomedicine and pharmacomodeling.

This book focuses on historical prerequisites and theoretical and practical aspects of biomedicine and pharmacomodeling, bio-model development and analysis. It presents modern views on experimental design, hypothesis verification, similarities and allometry, extrapolation capabilities and limitations of conventional and alternative models. The book includes the author's experimental and clinical materials relating to preclinical and clinical pharmacology and biomedical technologies.

Karkischenko N.N. Les alternatives de la biomédecine. 1ere partie. Les principes de base de la biomédecine et du moulage pharmacologique.

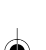
Le présent livre porte sur les prémisses historiques et les aspects théorétiques et pratiques de la biomédecine et du moulage pharmacologique, la construction et l'analyse des modèles biologiques. Sont exposées les vues contemporaines sur le design et le planning des expériences, la vérification des hypothèses, les similarités et l'allomètrie, les possibilités extrapolaires et les limites de l'utilisation des modèles traditionnelles et alternatives. Ce livre est basé sur le matériel expérimental et clinique obtenu par l'auteur personnellement dans le domaine de la pharmacologie clinique et preclinique.

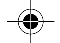
ISBN

ОГЛАВЛЕНИЕ

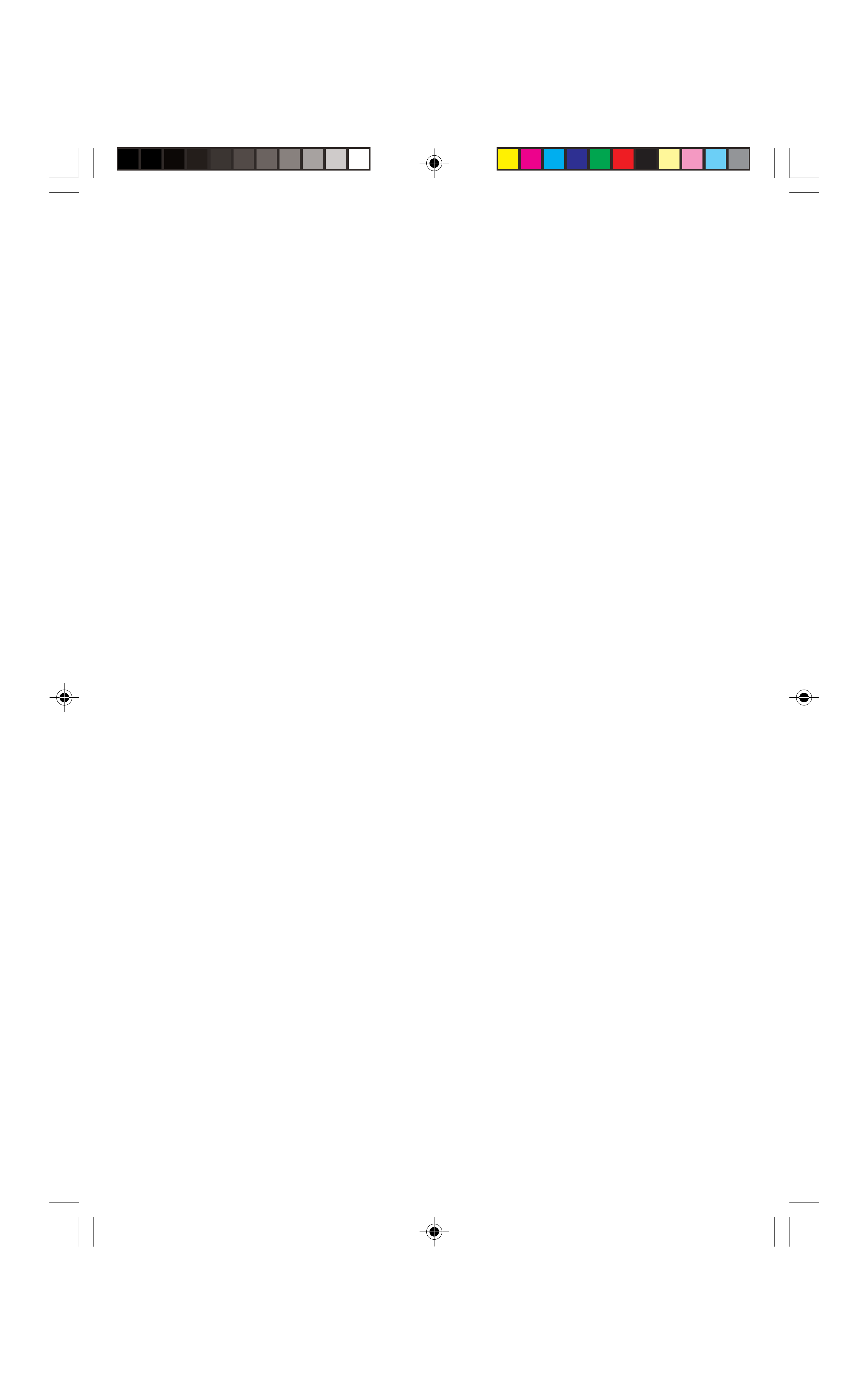
ТОМ 1

ОСНОВЫ БИОМЕДИЦИНЫ И ФАРМАКОМОДЕЛИРОВАНИЯ









Близкой моему сердцу
семье и верным друзьям
посвящается

ПРЕДИСЛОВИЕ

Светлые силы Творца создали для планеты Земля сценарий увлекательной драмы, которая называется *Жизнь*. В соответствии с законами жанра, в ней изначально все было дуально разделено на хорошее и плохое, черное и белое, доброе и злое. Однако в сценарий проникли темные силы, все смешав и разметав. По сути, это не мешало развитию драмы, но все в ней стало малопонятно, многое не сходилось. Слабый разум человека был не в силах охватить этот *динамический хаос*. Тогда Творец чуть приоткрыл дверцу своего сейфа-хранилища тайн *Природы*, а в качестве проводника и толмача дал людям надежную спутницу – *Науку*. Одержимые исследователи-драматурги и экспериментаторы-сценаристы стали наперебой предлагать свои сюжеты. Однако Природа слишком необъятна для сценария одной драмы и потребовались понятия дедукции, аналогии, подобия и, наконец, *моделирования*, которые создавали интриги либретто в виде открытий законов Вселенной.

Человеческий мозг наделен способностью проникать в суть вещей и моделировать их математическими, физическими, химическими или биологическими методами. Но сколь изощренным не становился бы мозг, сколь совершенной не была бы модель, как бы мы не пытались отразить в ней динамику жизни, в конечном итоге это пока остается лишь квазистатическим отображением гипердинамических процессов Природы.

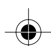
О дуальности и альтернативах в биомедицине

Принцип *дуальности* изначально присутствует в биомедицине, фармакологии, моделировании, как и во всех иных областях познания. Здесь сталкивается дуальность структуры и функции в частностях, а в целом – дуальность единства и противоречия недостижимого *идеала* оригинала и *реальности*, ввиду естественной *ограниченности* модели. Биомоделирование сродни иконописи, поскольку мы хотим на вполне материальном холсте, вполне осязаемой кистью и ограниченным спек-

тром красок нарисовать то, что мы никогда не видели, не слышали, не осязали. Мы моделируем не только то, что ощущаем, но стремимся материализовать наши абстрактные понятия и представления. Всегда хочется построить наглядную модель того, что пока не удается увидеть, например, межатомные взаимоотношения, квантовые процессы или наноархитектонические миры.

До последнего времени в биомедицинских, в том числе и фармакологических модельных построениях доминирует подход, основанный на сложных умозрительных трактовках познавательных механизмов. Для описания своих моделей авторы зачастую пользуются языком образов, отличающимся многозначностью, риторической изящностью и эпической красотой. Это легче воспринимается, но приводит к расплывчатости и запутанности при попытках формализации этих построений.

Поэтому мы коснемся вопросов биомедицины, фармакологии и моделирования не только с традиционной, описательной, структурно-функциональной стороны, но и со стороны количественных, энергетических, межатомных и субатомных отношений, обеспечивающих в конечном итоге заряды, информацию и биоэнергетику биологических систем.




Мы рассмотрим *формально-логические основы* моделирования малых и больших биосистем, *управление* и *устойчивость* живых систем, соотношения *дискретности* и *непрерывности,* коснемся вопросов *экстраполяции* между животными, альтернативными моделями и человеком в аспектах *таксономии, валидации* и *аллометрии*. Не обойдем вниманием построение моделей на квантово-электродинамическом и квантово-энергетическом уровнях как одну из альтернатив биомедицины для замены животных.

В последние годы активно создаются *альтернативные модели*, которые имеют свои несомненные плюсы. Тем не менее, мы полагаем, что на настоящем этапе развития науки лучшей альтернативой для любых биомедицинских исследований остаются животные, соответствующие *стандартам качества* в генетическом, морфофункциональном и микробиологическом отношении.

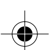
Известные успехи в биологии, растущие требования к контролю качества лекарств, нутриентов, особенно трансгенных, ужесточение гигиенических норм для химических, биологических и физических факторов, развитие трансплантологии и фармакологии делают все более привлекательным использование *генетически модифицированных* животных.

Бескомпромиссные споры сторонников только альтернативного моделирования или, напротив, только биомоделирования на лабораторных животных представляются беспредметными. Они лишний раз подчеркивают *дуальность* нашего научного мышления. Аргументы за или против использования животных-млекопитающих в эксперименте

должны рассматриваться как голая схоластика. Призывы к гуманизму излишни, когда гуманность относится к сути исследований, а не к отдельным видам живого. Инфузории или Zebrofish'ы тоже живые организмы и не менее важны для Природы, чем приматы. Поэтому деление на модели разных порядков — весьма относительная и далеко не идеальная форма познания. Уровни моделирования должны не нумероваться, а быть адекватными, оптимальными и максимально аналогичными прототипу.

Пути биомоделирования

Наряду с дедукцией, методы моделей использовались ещё Аристотелем и его учениками. Их естественнонаучные работы, постепенно развиваясь, воплотились через тысячелетия в *формально-логическое* и *дедуктивно-аксиоматическое* моделирование. Биомедицинское моделирование является частью единых подходов и принципов *метода моделирования,* общепринятого в целом, но чрезвычайно спорного в частностях. Поэтому, во избежание мультисмысловых восприятий, дадим некоторые определения терминологии и направлений биомоделирования.




Под *моделью* (лат. modelus — мера, норма, образец) мы будем подразумевать некий материальный или виртуальный объект, замещающий в процессе изучения *объект-оригинал*, сохраняя типичные для конкретного объекта исследования черты.

Процесс моделирования-— построение модели, которое объединяется и отражается в триаде: *предмет — свойство — отношение,* составляющей ее целевое назначение.

Биомоделирование является процессом представления, отображения, реализации системы, структуры или программы, при котором мы получаем информацию о живом объекте. Биомоделирование использует методологии и методы биологии, медицины, физики, химии, математики и т.д.

Животное-модель — лабораторное животное, используемое в эксперименте с целью построения демонстративных или любых других адекватных моделей функционирования человека или других животных для последующего описания и анализа изучаемых процессов.

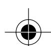
Экспериментальная биомодель — создаваемая модель того или иного состояния, в том числе патологического, характерного и частично воспроизводящего функционирование прототипа (человека или другого животного).

Генетически модифицированная (ГМ) модель — специальные линии животных, полученные в процессе инбридинга, нокаута, нокдауна, гнотобиотных или трансгенных технологий, с целью воспроизведения врож-

денных изменений или патологий, характерных для человека. *ГМ-модели* незаменимы при поиске инновационных лекарств, вакцин, оценке токсинов и иных ксенобиотиков, регламентации в гигиене, экологии, нормировании слабых химических и физических воздействий, при создании и оценке нелетального оружия, расшифровке механизмов начала запуска патологических процессов.

Альтернативное моделирование подразумевает замену с учетом принципа 3R(s) высших животных-млекопитающих особями, стоящими на более ранних ступенях эволюции, а также использование клеточных пулов, батарей тестов, *in vitro*-методик и т.д. В более широком смысле такое моделирование предполагает переход от животных-моделей к *моделям животных* на основе механических, физико-химических, математических, информационных, компьютерных и нанотехнологий.

Наряду с описательными формами представления моделей существуют подходы, базирующиеся на математических основах, которые позволяют со всей строгостью, ясностью и упрощениями, свойственными математике, осуществлять биомоделирование.




Математическая модель – это любая совокупность формально-логических элементов и связывающих их операций, изоморфно отображающих реальные или реализуемые объекты, процессы и явления. Любая модель, перенесенная на язык формул, упрощается. Математика имеет дело с *абстрактными моделями* явлений, а формула становится существенным этапом в их построении.

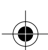
Системный подход к биомоделированию и применение комплексных методов оценки позволяют как экстенсифицировать, так и интенсифицировать экспериментальные и клинические исследования. Основываясь на принципах подобия, можно построить наиболее оптимальные биомодели различных функциональных состояний и патологий человека. На наш взгляд наиболее оптимальным является использование *итерационного моделирования*, а не сведение модели к решаемым или уже решенным уравнениям. Это далеко непростые подходы к биомоделированию, которые можно обозначить как *гибридное моделирование*. Но именно такой подход дает прекрасный результат на современном уровне знаний, особенно при попытках моделирования высших функций человека и интегративных центров формирования психики.

Подходы, основанные на классическом математическом моделировании, стремительно пополняются новыми разработками в области *фрактальной геометрии*, *вейвлет-анализа*, теорий *динамического* и *детерминированного хаоса*, анализа *биоэнтропии* и *диссипации*. Существуют системные методы исследования операций, принятия решений, математического моделирования целенаправленной деятельности. Мы,

конечно, будем ожидать дальнейшего развития *биоматематики*, но делать это лучше не в мягком кресле у камина, а в стремительном движении и поиске *альтернатив биомедицины*.

О конструкции книги

Пересказывать в предисловии содержание монографии — занятие бессмысленное, но обозначить основные направления необходимо. Первый том посвящен, как следует из его названия, основам биомедицины и фармакомоделирования, их историческим предпосылкам, а также теоретическим и прикладным аспектам построения и анализа биомоделей. Нам представлялось важным дать современные представления о дизайне и планировании экспериментов, проверке гипотез, о подобиях и аллометрии, экстраполяционных возможностях и пределах использования традиционных и альтернативных моделей. Мы основывались на собственных экспериментальных и клинических материалах, относящихся к доклинической и клинической фармакологии.




Второй том посвящен принципам прикладного биомоделирования. Рассмотрены вопросы фенотипирования и генополиморфизма человека и животных с целью выбора наиболее рациональных биомоделей для проведения поисковых, подтверждающих, контрольных и экспертных исследований лекарств, токсинов, ксенобиотиков и нелетального оружия. Даны принципиально новые стандартные и альтернативные модели в токсикологии и оценке безопасности лекарств, собственные результаты и взгляды на внутриклеточный транспорт лекарств и токсинов, скрининга инновационных лекарств на основе G-белков и GPCR-рецепторов. Отдельные главы посвящены моделированию фарм-ЭЭГ с помощью теорий хаоса, аттракторов и фракталов, а также информационному моделированию психики. Поиск альтернатив основан на принципах 3R(s) и движения от экспериментов на животных к «моделям животного».

Планируется издание следующих томов, посвященных принципам моделирования в больших биосистемах. В конструктивном плане они будут построены по классическому сценарию изложения (от систем ЦНС и органов чувств до отдельных интестинальных подсистем), но на методологически едином принципе сопоставления традиционных и новых альтернативных методов системного моделирования. В основу лягут новые взгляды на моделирование в важнейших системах организма, основанные на физико-химических, математических, информационных, вейвлет-компьютерных и иных современных подходах. Инновационные пути создания системных моделей и их реагирования на воздействие нелетальных иехнологий, боевых и экстремальных факторов, протекторов и средств защиты определяь прикладные аспекты издания.

Благодарности

Поклон и благодарность моим родителям, давшим мне жизнь, а также Творцу, наделившему меня разумом. Спасибо моим учителям, которые поверили в меня, научили искусству врачевания и открыли путь в мир научного поиска.

Считаю своим приятным долгом поблагодарить профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии РГМУ В.В. Хоронько и заведующего этой кафедрой, профессора Ю.С. Маклякова за помощь в подготовке фактического материала, обсуждение результатов и исключительную доброжелательность в научных дискуссиях.

При оформлении и подготовке монографии к изданию большую помощь оказали доценты к.м.н. Р.Г. Костогрызова и к.э.н. Е.Л. Матвеенко, которым я благодарен за их профессионализм, заинтересованное и творческое отношение к этому процессу.

Было бы сложнее подготовить этот труд без реальной помощи сотрудников нашего Центра к.б.н. В.В. Мартынова, к.б.н. Г.Д. Капанадзе, к.б.н. А.О. Ревякина, О.И. Степановой, профессора М.Н. Жадина, к которым я обращаюсь с благодарностью и пожеланием дальнейших научных успехов. Благодарен за компьютерное обеспечение при подготовке рукописи сотрудникам ИВЦ 3 ЦНИИ Минобороны РФ С.Н. Суханову и С.Ю. Галашу. Признателен Б.М. Бороденкову за техническое редактирование и верстку и С.В. Огневу за хлопоты и труд по полиграфическому оформлению и выпуску книги.





Благодарю членов Российской академии ракетных и артиллерийских наук и Российской академии медицинских наук, в которых имею честь состоять, за обсуждение, неофициальное рецензирование отдельных разделов книги и плодотворные дискуссии по актуальным проблемам системного анализа, моделирования и разработки специальных средств защиты от нелетального оружия.

Спасибо всем откликнувшимся своими отзывами и корректными критическими замечаниями на предыдущую монографию*, благодаря которым эта книга стала чуть лучше, чем могла быть.

---

* Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. – М.: Межакадемическое изд-во ВПК. 2004.

Глава 1

Суть начал в их истоках

Медицина, как комплекс фундаментальных и прикладных аспектов знаний в практической деятельности врача, составляет совокупность мероприятий по укреплению и сохранению здоровья, предупреждению и лечению болезней и продлению жизни людей. Она охватывает все стороны жизни человека в виде системы научных знаний о его здоровье и болезнях, условиях индивидуальной и общественной жизни, в которой биологическое и социальное составляют интеракцию единства и противоречий.




NB! Если история практической медицины – это история человечества, то история биомедицины как биологической составляющей медицины – это эволюционная история биологических основ жизни в приложении к человеку.

Болезни, недомогания и иные связанные с ними проявления являются таинственными и непонятными для непосвященного человека (думается, что и для любого животного) состояниями, за которыми прячется неумолимый враг – смерть. У животных имеются врожденные механизмы зализывания ран, поиска и использования различных лекарственных растений при отравлении, травме, болезни, причем даже у хищников, которые, как известно, траву не едят.

Практикующий врач всегда был зеркалом той социальной среды, в которой жил. Лишь жрецы могли вынести «окончательный диагноз», стал ли человек «чистым» после перенесенной болезни и когда его можно допустить к нормальной общественной жизни. Поскольку в египетских папирусах, библии, талмуде, китайских и священных индийских писаниях давались канонические описания болезней, лекарств и процедур лечения, то отступление от них являлось святотатством.

Во все времена естествоиспытателей интересовал вопрос о месте в живой природе человека и животных, как его зеркального отображения. Происходит ли поворот от концепции существенных отличий между

человеком и животными к поиску подобия между ними. Любое религиозное мировоззрение описывает различия в категориях «человек» и «животное» сначала с позиции разума и с позиций души. Наличие разума и души считается главными отличиями человека от животного, хотя и ряд других признаков далеки от полной аналогии и подобия.

Мифы и реалии становления биомедицины

Не будем судить слишком строго мифологию, ведь с нее начинается познание. Система опыта, слово, сказание являются смысловым отображением мифа (греч. mythos). Независимо от того, насколько мифы кажутся нам фантастическими, они, по известному выражению, дают сведения о той сути, что отбрасывает тени. Мифы — это воплощенный изоморфизм, это отражение антропоморфных, зооморфных, космогонических и божественных представлений в зеркале времени. Не стоит считать мифы кривым зеркалом истории. Может, это мы страдаем историческим астигматизмом, а не наши великие предшественники. Итак, за мифами.

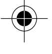



Древние выдающиеся врачи не только переходили в ранг жрецов, но и обожествлялись. Так, у Гесиода [7] в VI в. до н. э. описывается противостояние Зевса и Асклепия как конфликт между фантазией и знанием. У Гомера [9] Асклепий еще не бог медицины, а фессалийский князь, но позднее Асклепий обожествляется. Это можно рассматривать как возрастание авторитета науки и попытки низвержения супернатурализма. Мы видим, что противоборство между наукой и мифологией как бы переносится на небо. Асклепий (*лат.* Эскулап) объявляется сыном Аполлона и учеником мудрого Хирона. Бессмертный стрелец-кентавр, полуконь-получеловек, сын Кроноса (отца Зевса) и нимфы Филиры, дочери Океана – Хирон творил лишь добрые дела, к числу которых древнегреческая мифология относит обучение Асклепия искусству врачевания [3, 16, 18].

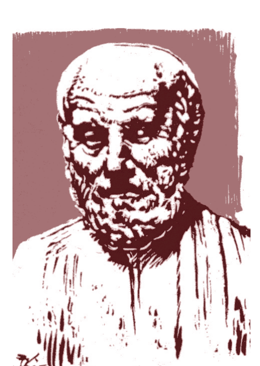
Асклепий внешне похож на Зевса, но в некоторых случаях мудрее и сильнее его: не пасует перед Мойрой, судьбой, сотканной человеку при его рождении суровыми сестрами Лисой и Клото, а также может воскрешать мертвых (чем не предтеча реаниматологии). Уже в эгейской предфилософии виден процесс выделения реальной биологической науки из супранатурализма. Так, в мифе о двух сыновьях Асклепия говорится, что от первого сына Подалирия (Гиппократ считал себя его потомком) пошли настоящие врачи, а от второго – Махаона – жрецы, практиковавшие в храмах Эллады (посвященных, кстати, Асклепию) донаучные методы, но наделенные правом изрекать абсолют-

ные «истины». Античные врачи и тогдашние философы люто враждовали, но при этом врачи стояли на более прочной основе натурфилософии и пробиомедицины [16, 18].

Врачебная наука и искусство врачевания развивались, по-видимому, задолго до вавилонского кодекса царя Хаммурапи (XVIII век до н.э.). В папирусе Эберса (XVI–XVII вв. до н. э.) приведена «Книга о приготовлении лекарств для всех точек тела», в которой указано около 800 приемов лечения. Биомедицинские и фармакологические взгляды Древней Индии наиболее полно представлены в дошедшем до нас обобщенном труде Сушрута «Аюр-Веда» или буквально «Знание жизни», создававшемся на протяжении IX–III веков до н. э. Сушрута критически относился к деятельности храмовой медицины, указывая, что жрецы основываются на сновидениях и гаданиях, а не на знании истинных причин болезни, то есть лекарства, приготовляемые жрецами, и их приемы лечения не действенны.



Более строгие основы биологической медицины и фармакологии заложены Гиппократом (460–377 до н. э.). Все его предки, по преданию, были врачами, и в 440 г. до н.э. он, будучи хорошим практикующим врачом, был посвящен в жрецы. Гиппократ – величайший врач античного мира. Книги, написанные его учениками, собранные в так называемый «Гиппократов сборник», оставались источником медицинских знаний на протяжении многих столетий, вплоть до средних веков. Еще будучи двадцатилетним юношей, Гиппократ уже пользовался славой превосходного врача и выехал в Египет для пополнения знаний и совершенствования в искусстве. Через несколько лет вернулся на родной остров Крит, долгие годы там занимался врачебной практикой и основал свою медицинскую школу. Когда в столице Греции возникла эпидемия, Гиппократ был вызван в Афины и некоторое время жил там. К концу жизни переехал в Фессалию, где и умер. Долгие годы его могила была местом паломничества. Легенда гласит, что водившиеся там дикие пчелы давали мед, обладавший целительными свойствами. Гиппократ лечил пациентов целебными травами, которых знал свыше двухсот. Возражал против применения сразу многих лекарств, и провозглашал повсеместно теперь применяемый в медицине принцип, что врач прежде всего обязан не вредить больному – *Primiim non nocere.*





Гиппократ
(460–377 до н.э.)

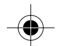
Вместе с тем Гиппократ был успешным экспериментатором. Именно от Гиппократа идет понимание того, что для жизнедеятельности организма человека или животных необходимо врожденное *тепло тела, воздух,* поступающий снаружи, и *соки,* получаемые с пищей. Труды Гиппократа свидетельствуют о его хорошем знании анатомии и о его успешных занятиях по теории медицины. По мнению Гиппократа, в человеческом организме взаимодействуют четыре жидкости: кровь, на латыни *sanguis,* желтая желчь, по-гречески *chole,* слизь – *phlegma* и черная желчь – *melanos chole.* Эти жидкости находятся в определенном количественном соотношении, нарушение которого приводит к расстройству психической деятельности. Таким образом возникло деление на четыре темперамента: сангвинический, холерический, флегматический и меланхолический.

Гиппократ назвал *Природой* ту мощную жизненную силу, которая управляет этими процессами, то есть именно он впервые дал естественно-биологическое определение процессам, ранее приписываемым божественному провидению [6, 8].

Наряду с Гиппократом к когорте Великих медиков можно отнести китайского врача V века до н.э. Пян Чиао (Чжин Ю-женя), римского врача Галена (130–200), оставивших огромное научное наследие, в том числе по биомедицинским основам акупунктуры, обезболивания, топографической анатомии, физиологии, фармакологии и фармацевтики. Выдающийся врач мусульманского мира Рази Абу-Бекр Мухаммед бен-Закирия (850–923), создавший фундаментальный труд по теории медицины «Рай знаний», был не только прекрасным клиницистом, но и одним из основоположников пробиомедицины. Его учебники и большая энциклопедия «Liber continentis», как и «Canon medicinea» Абу Али Ибн-Сины (980–1037), переведенные на латинский язык, на столетия составили основы теоретической, биологической и клинической медицины и фармакологии для врачей Востока и Запада.



Гален
(130–200)



Медицина развивалась благодаря усилиям ученых и мыслителей, многие из которых не были врачами. Аристотель (384–322 гг. до. н.э.), не являлся врачом и не лечил больных, но дал анатомическое описание животных и с разрешения своего ученика Александра Македонского производил секцию трупов. Аристотель обозначил четыре общности человека и животных: способность к *движению и размноже-*

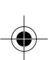


нию, необходимость *питаться, чувствительность* к внешним факторам и умение *мыслить.* Но в отличие от животных человек, по мнению Аристотеля [1], обладает *мыслящей душой,* то есть и рассудком и разумом.

Выдающимся ученым был епископ Исидор (570–636) из Севильи, который написал 20 томов, посвященных человеческому телу, здоровью и болезням. Величайшим гением эпохи Возрождения является, несомненно, Леонардо да Винчи (1452–1519). Он не только художник, математик, инженер, но и биолог, и анатом, совершивший в жизненно опасные для таких работ годы инквизиторских репрессий множество секций животных и человеческих трупов и давший более 800 анатомических эскизов с подробными объяснениями, а также заложивший основы эргономики.



Антоний ван Левенгук
(1632–1723)

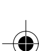


В период Средневековья основы биомедицины закладывались Арнольдом де Вилланова (1235–1311), Джироламо Фраскаторо (1478–1553), Мигелем Серветом (1511–1553), Андреем Везалием (1514–1564), Амбруазом Паре (1516–1590), Ли Ши Чженем (1518–1592), Уильямом Гарвеем (1578–1657) и др. Их трудами было показана морфологическая близость и единство биологических процессов различных органов человека и животных. Марчелло Мальпиги (1628–1694) и Альбрехт фон Галлер (1708–1777), не подозревая о биохимических основах кровообращения, дыхания и пищеварения, с исключительной прозорливостью дали их сравнительные описания у человека и животных, а также общебиологические понятия возбудимости, чувствительности и автоматизма. Антоний ван Левенгук (1632–1723), создавший первые микроскопы, и профессор-натуралист из солнечной Калабрии Ладзаро Спалланцани (1729–1799) первыми из людей взглянули на «анимакулы» мира микроорганизмов. Спалланцани доказал их размножение путем деления [13].



Карл Линней
(1707-1778)

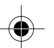
С работы К. Линнея «Системы природы» (1735 г.) началась разработка идеи исторического развития органического мира. В XVIII веке Ж. Бюффон предложил понятия и существования «непрерывной иерархии от самого низшего



растения до самого высокоорганизованного животного», изменяемости форм. Немецкий химик Юстус Либих (1802–1873) описал процессы обмена веществ в организме, доказал роль азотного обмена в основе белков, строительного материала всего живого. С этого периода закладываются основы наших взглядов на иерархию биосистем.

В середине XIX столетия Грегор Мендель заложил основы медицинской генетики [13, 16], сформулировал гипотезу о наличии генов, определяющих признаки аллелей. Им были введены понятия *фенотипа* и *генотипа*.

Работы Менделя были предопределены исследованиями таких экспериментаторов XVII – начала XIX вв., как Иосиф Кельрейтер, Карл Ван Гарнер. Мендель описал закономерности, которые стали стимулом к последующему развитию не только *генетики,* но и *всей биологии*. В книге «Изменения у животных и растений при одомашнивании», опубликованной на два года позднее знаменитой работы Менделя, Чарльз Дарвин предположил, что каждая часть тела постоянно производит собственные копии, которые назвал «геммулы». В 1890-х годах Карл Корренс в Германии и Хьюго де Вриз независимо пришли к тем же заключениям, что и Мендель [13, 16].



Работы Клода Бернара, Шарля Эдуарда Броун-Секара (1817–1894), Рудольфа Вирхова (1821–1902), И.М. Сеченова (1829–1905), Эмиля Дюбуа-Реймона (1818–1896), Нильса Финсена (1860–1904), И.П.Павлова (1849–1936) заложили основы современной биологической медицины. Хотя не все из них были врачами, их имена на устах у каждого первокурсника мединститута. К ним следует также причислить биологов Д.И. Ивановского (1864–1920), Мартина Бейеринка (1851–1931), химика Уэнделла Стенли, открывших новый мир вирусов и описавших границу между живой и мертвой материей.



Рудольф Вирхов (1821-1902)

Немецкие биологи Маттиас Шлейден и Теодор Шванн в 1840-х годах установили, что все растения и животные состоят из микроскопических автономных единиц, названных клетками. В 80-х годах были обнаружены внутриядерные структуры, связанные с наследственностью, названные хромосомами. Фредерик Шнайдер в 1873 г. описал волокнистую массу, ассоциированную с ядром, наблюдаемую при клеточном делении, а Вальтер Флеминг назвал этот процесс митозом и ввел термины «хроматин», «диплоид» и «тетраплоид» [12, 13].

В 1903 г. Вальтер Саттон высказал идею, что ген является физической единицей хромосомы, а набор генов собирается в набор хромосом. Были введены понятия «геном» и «генетика». Была открыта группа биологических макромолекул, которая в 1889 г. в работах Иоганна Фредерика Мишера получила название «нуклеиновые кислоты».

Работы Д. Франклина и М. Уилкинса, Дж. Уотсона и Ф. Крика в 1950-х годах привели к окончательному пониманию двухцепочечной структуры ДНК. В средине 50-х годов А. Корнберг открыл фермент ДНК-полимеразу, позволяющий синтезировать небольшие фрагменты ДНК. В 1960-х годах произошло открытие мРНК, обеспечивающей связь между ядром и участком синтеза белка в цитоплазме, и внехромосомного элемента генома – плазмиды, которые участвуют в передаче генов. Открытие обратной транскриптазы Х. Теином и Д. Балтимором в 1970 г. показало возможность некоторых вирусов, называемых ретровирусами, делать копии ДНК с РНК. Обратная транскриптаза (ревертаза) обеспечивает интеграцию генетического материала ретровирусов в геном клетки хозяина.

В семидесятых годах были разработаны два новых подхода к определению нуклеотидных последовательностей в ДНК. У. Жильберт в 1977 г. определил наличие экзонов и интронов, а Р. Робертс и П. Шарп в 1993 г. разработали понятие сплайсинга, который представляет собой вырезание из предшественника РНК интронов и ковалентное соединение экзонов с образованием зрелых молекул мРНК. Возможность ДНК *in vitro* производить белок соответствующими методами привела к развитию биотехнологической промышленности [2, 3, 6].



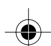
Многие врачи, достигшие величия и вошедшие в историю не на медицинском поприще, тем не менее, внесли свой вклад в биомедицину и фармакотерапию. Польский астроном и врач Николай Коперник (1473–1543) создал ряд приемов лечения параличей, инфекционных болезней, а упомянутый нами шведский врач Карл Линней (1707–1778) разработал лучшую систематику растений и животных, в том числе разделив лекарственные растения на 10 групп по их воздействию на человеческий организм. Врач Луиджи Гальвани (1737–1798), автор эпохальных открытий в области электричества, выявил электрические явления в живых тканях организма.

Йенс Якоб Берцелиус (1770–1848), величайший химик, установивший атомные веса всех известных в то время элементов, внесший понятия изомерии, катализа, аллометрии, предложивший буквенную символику химических элементов и формулы реакций, был медиком, и даже некоторое время занимался врачебной практикой. Со времен Берцелиуса зависимость биологической активности, связанная с оп-



тической изомерией [(d – (+)1 – (-) формы] и цистрансизмерений веществ, подвергнута детальному анализу в сотнях обзоров и монографий. Прогресс в стереоселективном синтезе ксенобиотиков путем компьютерного моделирования стереоструктуры макромолекулы рецептора стал важным элементом drug-design. Он строится на параметрах молекулы агента-агониста и данных о стереоструктуре активного центра рецептора. Это одна из ветвей эволюции взглядов Я. Берцелиуса [12, 17] в фармакологии.

Врачами были и многие писатели, публицисты, политики. Врач Франсуа Рабле (1493–1553) беспощадно высмеял в «Гаргантюа и Пантагрюэле» схоласцизм и предрассудки тогдашней медицины. Фридрих Шиллер (1759–1805) автор не только бессмертных «Разбойников», но и «Философии физиологии». В произведениях А.П.Чехова (1860–1904), В.В. Вересаева (1867–1945), Артура Конан Дойля (1859–1930), Акселя Мунте (1857–1949), Арчибальда Кронина (1896–1979), врачей по образованию, не только прекрасно описана жизнь их коллег в соответствующей социальной среде, но и даны превосходные портреты биологических основ тех или иных поступков.




Выдающийся политик, публицист и руководитель французской революции 1789 года – Жан Поль Марат (1743–1793) пытался создать лекарство против чахотки. Для абсолютного большинства врачей-естествоиспытателей присущ исторический гуманизм, на основе которого и базируется биомедицина и современная инновационная фармакология.

Устремление ввысь

Бурное развитие биологической медицины и стремительная дифференциация смежных наук в XX веке возникли не сами по себе. Устремление ввысь предопределено отнюдь не робкими деяниями Великих медиков прошлого. Если взять в качестве реперных точек построения биологических основ медицины труды Парацельса, то мы увидим, что эволюция науки сродни эволюции жизни. Как бритва Окама она отсекает все не сущее. И в показателях суперсовременных компьютеризированных приборов проглядываются представления великих предшественников науки сегодняшних дней, которых мы с уважением называем шеренгой Великих медиков [16].

В период позднего средневековья обозначилась связь медицины и химии, зародилось ятрохимическое направление, сыгравшее значительную роль в развитии медицины XVII–XVIII веков. Критический дух проникает во все отрасли естествознания и биомедицины. «Медицина

ввергает здоровых в болезнь, а больных — в смерть», — клеймил врачей-схоластов в XIII веке итальянский поэт Ф. Петрарка. Поэтому мы считаем величайшим реформатором медицины и одним из столпов биомедицины швейцарского врача и алхимика Филиппа Ауреола Теофраста Бомбаста фон Гогенгейма (1493–1541). Талантливый сын высокообразованного врача и алхимика, он с юных лет под псевдонимом Парацельс (буквально *«устремленный ввысь»*) много путешествовал по Европе, жил в Константинополе, посетил Россию, побывал в татарском плену. Став профессором медицины Базельского университета, он публично сжег «Канон» Ибн-Сины, отверг Галена и стал учить студентов не на латыни, а на родном языке, у постели больного. Многие считали Парацельса гениальным врачом. И тому были основания. Но у гениев много завистников. Спасаясь от травли, он бежал из Базеля, терпя лишения, много путешествовал и умер в Зальцбурге. Лишь через 21 год после смерти вышла его первая работа о болезнях и их причинах. А через три года издаются основные учения Парацельса об *общих принципах медицины и фармакологии*.



Парацельс
(1493-1541)




NB! Значимость работ и представлений Парацельса заключается в том, что он впервые представил интегративную картину существовавшего в его период уровня научной теории и практики, биологических основ медицины, химии, фармакологии и практической медицины и тем самым предопределил развитие экспериментальной *биомедицины*. Его революционные взгляды дали несомненный толчок в использовании достижений различных отраслей науки в интересах клинической медицины и фармакологии.

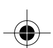
Он с молодости вступил в борьбу против могущественной касты аптекарей, составляющих неоправданно сложные и очень дорогие лекарства (чем не сегодняшняя ситуация?), сам же применял простые и высокоэффективные средства. Он старался добыть из всех лечебных средств действующие начала, называя их квинтэссенцией (*quinta essentia*).

NB! Взглядам и деяниям Парацельса мы обязаны тем, что сначала робкие ручейки знаний, а потом их мощные потоки соединили эмпирическую медицину с фундаментальными биомедицинскими науками и предопределили формирование биомедицины и фармакологии – ее ветви, как интегральных научных направлений.

Парацельс первым в истории медицины стал применять химические вещества, в том числе препараты и соли железа, сурьмы, свинца, меди. Он является признанным основоположником *ятрохимии* – направления, ознаменовавшего привлечение химии к решению медицинских проблем. Его попытки создания *гомункулюса* (человека в колбе), попытки консервирования спермы можно рассматривать как гениальный взгляд в далекое будущее клонирования, генетики и клеточных технологий. Можно считать, что именно с него стали закладываться научно-эмпирические основы биомедицины и современной фармакологии. Парацельсу принадлежат слова, сказанные им в век господства алхимии о том, что «цель химии состоит не в изготовлении золота и серебра, а в изготовлении лекарств».

Декартовы векторы моделирования в биомедицине

Главным принципом познания с эпохи Парацельса все чаще становился опытно-экспериментальный метод исследования. Многие исследователи отвергали схоластику и выдвигали программы обновления наук. Английский философ Ф. Бэкон (1561–1626) считал, что в прежней медицине «мы встречаем много повторений, но мало истинно новых открытий». Такие открытия, касающиеся природы самого человека, как считали многие естествоиспытатели, могут быть получены только экспериментально, то есть в рамках биомедицины.



В ряду великих творцов науки всех времен острыми пиками выделяются истинные гении. Даже в их числе особый историко-научный пик приходится на *Рене Декарта* (1596–1650), личности и трудам которого посвящены тысячи работ. Многие ученые подчеркивают, что без Декарта *современный мир науки был бы невозможен*. В своих «Правилах для руководства ума» [10] он дал начало новой науке и ее аппарату в виде *всеобщей или универсальной математики*, ввел переменные величины в аналитическую геометрию [11]. Он создал и научил человечество пользоваться системой величин в «декартовых координатах», сформулировал принципы моделирования и определил три основных средства познания: *интуицию* (качественную логическую «единицу»), *дедукцию* (процесс движения и последовательности), *полную энумерацию* (количественное завершение обретенного знания) или *индукцию* (гарант *истинности* в непрерывном воспроиз-



Рене Декарт
(1596-1650)



ведении процесса). Его представления явились прообразом базовых аспектов биомоделирования [10, 11, 12].

Особое место в трудах Декарта занимают теоретические аспекты биологической медицины. «Вся философия подобна как бы дереву, корни которого – метафизика, ствол – физика, а ветви.... все прочие науки, сводящиеся к трем главным: *медицине*, механике и этике» [10]. Преклоняясь перед Гарвеем, Декарт пытался понять суть автоматизма сердца, собственноручно производя исследования на животных. В свою очередь нобелевский лауреат В. Эйнтховен (1924), в знак преклонения перед идеями Р. Декарта, ввел в символику ЭКГ декартовы обозначения величин ряда P, QRS, T, U и т. д.

Цель познания по Р. Декарту – установление взаимосвязи явлений, поскольку «естественный порядок» представляет собой бесконечную цепь причинных связей. *Разум* – основа познания и поведения, источник знания и критерий его истинности. *Организм* – часть телесной природной субстанции, элементы которой взаимодействуют друг с другом под влиянием внешних воздействий. *Жизнь* – процесс, представляющий собой единство постоянных непосредственных реакций тела на эти воздействия. Р. Декарт ввел понятие о рефлексивности и разработал схему рефлекса, полагая, что все процессы жизнедеятельности (кроме мышления) имеют чисто рефлекторную природу. Р. Декарт считал, что тело человека является *автоматом*, его движущей силой является *теплота*, источником которой служат происходящие в теле процессы «сгорания без пламени». Его трактовки процессов кровообращения и пищеварения, теорий боли, голода, жажды, в которых он отличал соматические проявления от сопровождающих их ощущений, оптическая теория зрения и физиологическая теория памяти во многом предвосхитили и направили все последующие исследования в биомедицине, вплоть до наших дней. Работы Р. Декарта оказали основополагающее воздействие на развитие философии и естественных наук в XVII–XVIII вв. и не теряют актуальности для современной науки. Его идеи оформили процессы *моделирования* в биологических системах не только в виде системы методов, но, что самое главное, в методологическом аспекте.




Представления Р. Декарта получили развитие во многих направлениях научных знаний. Остановимся лишь на одном из них. Идеи Р. Декарта о рефлекторной природе процессов жизнедеятельности были фундаментально подтверждены И.М. Сеченовым и обоснованы расшифровкой рефлекторной дуги И.П. Павловым [14] Сложные процессы управления в организме на основе алгоритмической и критериальной обратной связи расшифрованы академиком П.К. Анохиным и представ-

лены в виде концепции *функциональных систем*. Важным положением этой концепции является представление об афферентном синтезе.

В свете современных представлений концепция П.К. Анохина вскрывает два прежде мало рассматривавшихся направления исследования функций головного мозга как интегративного центра: устойчивость нелинейных регулируемых систем в целом и стабильность вероятностно-детерминированных подсистем целостного организма человека и животных при неограниченных возмущающих воздействиях. Учениками П.К. Анохина показано, что объединение корково-подкорковых аппаратов в доминирующее возбуждение связано с определенной функциональной системой и направлено на обеспечение результата ее деятельности. Принципы *обратной афферентации* и *акцептора действия*, введенные П.К. Анохиным, придали изящную завершенность рефлекторной дуге, разработанной И.П. Павловым, и гениальному предвидению Р. Декарта [10].

В 1894 году, характеризуя положение фармакологии в медицинских науках, И.П. Павлов отмечал, что фармакология, как медицинская доктрина, вещь чрезвычайно важная, так как первый по универсальности прием лечения есть введение лекарственных веществ в человеческий организм.




Три условия моделей жизни

Древнегреческие философы Левкипп и Демокрит в V в. до н.э. пришли к выводу о невозможности бесконечного деления вещества на все более мелкие части. Но большое разнообразие подобных частиц позволяет *создавать разные вещества*. Частички, которые нельзя больше разделить, назвали *неделимыми*. Дальтон назвал свои неделимые частички *атомами* (по-гречески *atomos* – неделимый). В 1896 г. было обнаружено, что некоторые атомы могут самопроизвольно распадаться, испуская при этом частицы намного меньших размеров. По изменениям радиоактивности определяются генетические периоды развития нашей планеты, в том числе и времени возникновения жизни.

Как атомы, так и молекулы стали объектами моделирования различных вариантов зарождения жизни. Взглянем с этой позиции на некоторые, наиболее обсуждаемые в научном мире гипотезы. Главной моделью происхождения жизни на Земле считалась выдвинутая еще в 1922 году *гипотеза Опарина–Холдейна*. В ее основе лежит теория абиогенного синтеза. По Опарину и Холдейну, вначале на нашей планете были лишь водород, вода, углекислый газ, метан и аммиак. Солнце, молнии, радиация и вулканическая лава «сварили» из этого «химичес-

кого супа» первую органику, которая затем «случайно» сложилась в первые аминокислоты, полисахариды и нуклеотиды. Из них образовалась первая белковая молекула. Параллельно из тех же составляющих образовалась первая молекула ДНК, которой суждено было стать хранительницей генетической информации. Затем молекулы белка и ДНК опять-таки нечаянно встретились и непостижимым образом «договорились» отныне жить и работать в едином организме, в котором белок защищал бы ДНК от стрессов, а ДНК несла информацию о строении этого белка. Так возникли простейшие безъядерные бактерии (молекулы ДНК, завернутые в белковую оболочку) и первые организмы.

О том, что гипотеза происхождения жизни Опарина–Холдейна неверна, заявили, как ни странно, не биологи, а геологи. Как бы далеко они ни проникали в глубь геологической истории нашей планеты, нигде не было следов предсказанной «азойской эры» – эпохи, в которой жизни на Земле не было. В древнейших из найденных на данный момент пород, возраст которых превышает 3,8 млрд. лет, что сопоставимо с возрастом Земли (чуть больше 4 млрд. лет), уже имеются ископаемые остатки довольно сложных организмов. Тогда на планете жили бактерии-прокариоты, а в океане плавали сине-зеленые водоросли, на которых паразитировали различные виды грибов. Академик В.И.Вернадский считал, что жизнь на Земле существует столько же, сколько и сама планета [5]. Еще в 1938 году он писал: «Проблема абиогенеза остается бесплодной и парализует действительно назревшую научную работу».




Тем не менее, в экстремальных условиях, внутри мощных автоклавов, исследователям удавалось несколько раз создавать из водорода, углекислоты, метана и аммиака пептиды, моделируя простейшие белки, однако, правоту гипотезы Опарина–Холдейна это вовсе не доказывало. Белки ни при каких условиях не хотели самоорганизовываться во что-то более развитое, более того, при любом удобном случае так и норовили распасться на что-нибудь попроще. Блюменфельд вычислил, что вероятность случайного появления молекулы ДНК за время существования Земли равна 10^{-800}. То есть, для того, чтобы получить всего одну ДНК, у нас должно быть 10^{800} планет возраста Земли. Для справки: считается, что наша Вселенная состоит всего из 10^{80} атомов. Этот парадокс получил у палеонтологов название *дефицита времени*. Сейчас принято считать «жизнью» любые процессы, которые отвечают *трем условиям*.

NB! Во-первых, живые тела должны обмениваться с окружающей средой веществами и энергией. Во-вторых, они должны уметь размножаться и воспроизводить себе подобных. И, в-третьих, у них должна иметься биологическая память, в которой накапливались бы сведения обо всех полученных в процессе эволюции полезных приобретениях.

Причем «живым» можно назвать только объект, отвечающий всем *трем условиям*. Ведь кристалл, например, активно поглощает из окружающей среды вещества и энергию, растет и неплохо «размножается», однако назвать его «живым существом» вряд ли у кого-нибудь хватит духа.

Более продуктивная модель происхождения жизни строится на том, что химические вещества соединяются не случайно, а по определенным паттернам [17]. Конечно, можно резко возразить авторам: а кто наделил их этими паттернами, не Господь ли Бог? Авторы выходят из этого положения через представление о благоприятствовании матушки Земли образованию сложных молекул, ставших катализаторами для множества химических реакций [21, 25]. А затем эти каталитические реакции *структурировались* в *циклы*, которые, в свою очередь, *сомкнулись* в *гиперциклы* и глобальные сети и структуры с сильной тенденцией к самоорганизации и даже самовоспроизведению [17, 23]. Гиперциклы эволюционировали в *диссипативные* (рассеивающие) структуры, образовывая по ходу все более сложные химические, биохимические и биологические системы. Ну а далее? А далее – от Опарина–Холдейна к Ламарку, Линнею и Дарвину – круг замкнулся [25].




Еще более потрясающая модель представлена Джеймсом Лавелоком [22] в виде *Гайа-гипотезы*, названной в честь греческой богини Земли (рис. 1).

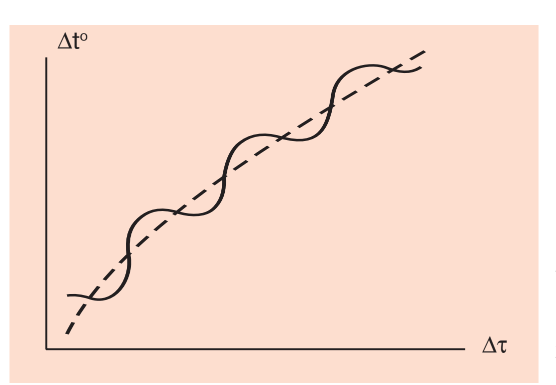


Рис 1.1. Модель Лавелока. Пунктирная линия показывает температурную динамику (Δt°) планеты в отсутствие жизни, а сплошная иллюстрирует, как жизнь поддерживает ее постоянство

Ее суть в том, что с момента зарождения жизни, 4 миллиарда лет назад, тепловое излучение Солнца повысилось на 25%, но температура поверхности Земли осталась на уровне, благоприятном для жизни. Более того, химический состав мирового океана, газы атмосферы, радиационный фон поддерживаются на Земле (или Гайе) доста-

точно стабильно. Теория Гайи рассматривает жизнь в аспекте системного мышления, сопрягая геологию, биохимию, микробиологию, химию атмосферы и другие дисциплины. *Гайя*, как чувствующее существо, регулирует включением вулканической деятельности, атмосферных и океанических процессов и т.д., не то, что мы считаем окружающей средой, а то, что является нашей общей планетарной жизнью. В этой модели есть место для всех: и вирусов, и бактерий, и растений, и животных, и человека. Бурную критику своей концепции Лавелок пресек компьютерной моделью под названием «Мир маргариток» [22]. Модель адаптивно дополнялась параметрами живой и неживой природы, CO_2, парниковыми эффектами, катастрофами и иными глобальными процессами. Суть этой модели в том, что Земля является саморегулируемой, циклической, самоорганизующейся единой планетарной системой, создавшей и поддерживающей Жизнь.

Еще одна модель возникновения жизни пытается решить проблему, казавшуюся ранее неразрешимой. Она объясняет «проблему харальности», мучающую биологов всего мира. Так сахара, кроме прочего, делятся на «правые» и «левые» изомеры (например, «правая глюкоза» и «левая глюкоза»), отличающиеся друг от друга только пространственной структурой. В живых организмах присутствуют исключительно правые сахара. Причину подобной избирательности биохимики понять не могли [20, 24]. Однако можно считать, что по чистой случайности первая же молекула сахара-автокатализатора, которая получила над соперниками «эволюционное» преимущество и смогла съесть другие, была правой. После этого природе уже ничего не оставалось, как использовать эту случайную правую молекулу для построений более сложных, а затем и живых организмов, то есть мы опять же наделяем Природу особыми возможностями. Эти чисто умозрительные идеи весьма привлекательны для дальнейших размышлений, хотя поле для построения моделей зарождения и развития жизни, на наш взгляд, еще даже не начало оформляться под застройку.

Наше же резюме весьма пессимистично: хотя жизнь существует, но без учета роли Высшего разума или Господа Бога ее происхождение пока объяснить мы не можем. Но не будем терять оптимизма. Как у детей кубики, у нас есть блоки знаний, а значит, будем анализировать, конструировать и моделировать живой мир и его биосистемы. Ведь даже обезьяны, бессмысленно щелкая клавишами рояля, через столетия или тысячелетия способны создать соль-минорную симфонию Моцарта.

Грани биомедицины и фармакомоделирования

Строгой систематизации медицинских знаний пока не существует, а медицину, как область научных знаний ученые договорились подразделять на медико-биологические, клинические, медико-социальные дисциплины. Медико-биологические дисциплины исходят из соответствующих фундаментальных биологических наук. К ним относятся:

- ✓ морфологические науки, изучающие строение тела человека и животных от молекулярного до организменного;
- ✓ физиологические науки, исследующие функции здорового организма;
- ✓ общая патология, изучающая закономерности болезненных процессов;
- ✓ биохимия и биофизика, изучающие химические и физические стороны физиологических и патологических процессов живых систем;
- ✓ *фармакология* и *токсикология*, изучающие влияние на организм лекарственных средств и ксенобиотиков;
- ✓ генетика, исследующая наследственность и изменчивость в связи с патологией человека [20, 23].




Биологическая медицина или биомедицина может быть представлена в разных ипостасях. *С одной стороны*, ее можно рассматривать как некую статическую опись отдельных направлений конечных или порождающих абстрактно-логических структур, аксиом, теорий и законов или генеральной совокупности медико-биологических наук в приложении в целом к клинической медицине, например, интимных процессов биомеханики развития и преобразования стволовых клеток. *С другой стороны*, биологическая медицина может быть представлена как научное направление интеграции, интерполяции и экстраполяции новейших достижений в познании структуры и функции живой материи в отношении конкретной клинической дисциплины или рассматриваемых ею нозологий, например, в целом к эндокринологии, более конкретно – к диабету, а детально – к их фармакотерапии и фармакомоделированию.

NB! Биологическая медицина или *биомедицина* является концептуальным научным направлением с задачами направленного поиска и конструирования генетически обусловленных и экспериментальных биомоделей здоровья и нездоровья человека, с целями сохранения и поддержания должного качества жизни, включающими поиск и исполнение инновационных лекарственных средств.

Есть *третья* важнейшая *сторона биомедицины*, которая выступает как научное направление *биологических основ медицины,* дающее вероятностно-детерминантное описание сложных и динамических живых систем в приложении к человеку. Существенно то, что любые сложные системы могут быть проанализированы через множество взаимосвязанных и взаимодействующих элементарных систем на уровне животных-моделей, альтернативных моделей, математических моделей и моделей более высоких порядков, которые мы рассмотрим далее. По своей внутренней сути они составляют предмет биомедицины, в свою очередь составляющих базис концептуального пространства наших представлений о том, что изменяет лекарство в организме человека и животных (фармакодинамика), что делает организм с лекарством (фармакокинетика) и как влияют на это генетические (фармакогенетика, фармакогеномика), экологические (экофармакология, космическая фармакология) и многие другие факторы.

NB! Предметом биомедицины является человек, выступающий в качестве прототипа для биомоделирования, фармакомоделирования и построения иных моделей любого порядка.




Любые переносы из одной области науки в другую имеют два полюса: либо детерминистический, либо казуальный. Но поскольку Природа не знает о нашем делении на науки, то между этими полюсами и оказался вероятностно-стохастический принцип.

Действительно, при любом виде моделирования, например фармакокинетическом, мы, отчетливо понимая казуальность процесса, упрямо подходим к нему с жестко детерминистических позиций, подсознательно вытесняя из рассуждений принцип стохастичности протекающих биологических реакций. Это и есть проблема из проблем, заключающаяся в соотношении необходимости и случайности, детерминизма и вероятности, содержащая сложнейшие вопросы современного естествознания. Парадокс заключается в том, что любая случайность подчиняется строгим законам необходимости, то есть определенной детерминантности, без чего не было бы и теории вероятностей. Необходимо отдавать себе отчет в том, что стохастическая модель не предназначена для воспроизведения всех деталей биологических процессов и функционирования биосистем. Она воплощает лишь основные черты явления, создавая в ряде случаев иллюзию некоей идеализации описываемого эксперимента. Тем не менее, обратившись к словам М.В. Ломоносова: «... математику уже затем учить следует, что она ум в порядок приводит», – можно утверждать, что те виды биомоделирования, например фармакокинетическое, которые используют

моделирование, в особенности моделирование математическое, становятся тем универсальным методом биомедицины, который из плоскости «нужно ли применять» переносит нас в пространство «где и как лучше его использовать» [4, 12].

NB! Основным методом биомедицины и её важнейшей производной – фармакологии – является биологическое и математическое моделирование от субатомных и молекулярных до органных и мультисистемных уровней. Фармакомоделирование является самостоятельным научным направлением, тесно связанным с фундаментальными биомедицинскими науками.

В последние годы в научных коллективах разных стран сложился раздел науки, получившей название *медицинской биологии,* занимающейся по определению В.Н. Ярыгина, изучением генетических (природных) и экспериментальных процессов для выяснения молекулярных, клеточных и системных механизмов здоровья и нездоровья. Это – прогрессивное биомедицинское направление, имеющее серьезное научное развитие в концептуальном поле биомедицины [19] и, естественно, фармакологии.

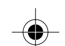
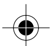



Экстраполяция на человека данных, полученных в экспериментальных исследованиях на животных, является одной из важных задач фармакологии как раздела современной биологии и медицины. Проблема переноса экспериментальных данных на человека, как правило, решается с целью определения, *во-первых*, характеристик воздействующего фактора (лекарства), который может вызывать и не вызывать у человека определенные изменения, сходные с реакциями у животных; *во-вторых*, с целью определения динамики этих изменений во времени (время начала и продолжительность); *в-третьих*, для установления и учета качественных отличий в реакциях человека по сравнению с другими видами млекопитающих.

Выше мы упомянули кентавра Хирона, учителя Асклепия. Казалось бы, пусть мифологический, но теоретически идеальный объект для осуществления экстраполяции. С одной стороны – это единое существо, человек-зверь, но с другой – не принадлежащее ни к людям, ни к животным. Достижения протеомики и геномики позволяют конструировать практически любые новые биологические объекты [2], выращивать своеобразных «кентавров». Но все не так-то просто. Нам все равно придется найти и оценить пространства раздела сред, чтобы «лучи света могли отразиться, преломиться, возбудить окончания зрительных нервов глаза, сформировать зрительный образ и дать нам возможность увидеть окружающий мир» [17]. Необходимо также обозначить его физическую реальность, расшифровать внутренние меха-

низмы, дать формально-логическое или математическое описание, а затем выстроить оптимальную модель, которая в свою очередь поможет сформулировать ту или иную концепцию.

Стремительный рост объема знаний в области фундаментальных биологических наук, расшифровка генома человека и других организмов, открытие функций стволовых клеток, нокаута генов, томография на основе ядерного, электронного и протонного резонанса и т.д. вносят принципиально новые подходы к диагностике и лечению заболеваний, созданию инновационных лекарств.

Литература

1. *Аристотель.* Метафизика. – *М.-Л.: Соцэкгиз, 1934.*
2. *Арчаков А.И.* Геномика, протеомика и биоинформатика – науки XXI столетия // *Медицинская кафедра, № 3, с. 6-13, 2002.*
3. *Бауэр Э.С.* Теоретическая биология. – *М.-Л.: ВИЭМ, 1935.*
4. *Босс В.* Интуиция и математика. – *М.: Айрис-пресс. 2003.*
5. *Вернадский В.И.* Биосфера. – *М., 1967.*
6. *Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В.* Этапы и перспективы развития фармакологии. – *Краснодар, 2003.*
7. *Гесиод.* Теогония. Работы и дни. Эллинские поэты. – *М., 1929.*
8. *Гиппократ.* Избранные книги (Пер. с греч. проф. В.И.Руднева.) – *М.: Сварог. 1994.*
9. *Гомер.* Илиада. Одиссея. – *М.: ГИХЛ. 1967.*
10. *Декарт Р.* Избранные произведения. – *М., 1950.*
11. *Декарт Р.* Рассуждение о методе с приложениями «Диоптрика», «Метеориты», «Геометрия». – *М., 1953.*
12. *Каркищенко Н.Н.* Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // *Биомедицина, № 1, с. 5–17, 2005.*
13. *Каркищенко Н.Н.* Становление и развитие биомедицины // *Биомедицина, № 2, с. 18–23, 2006.*
14. *Павлов И.П.* Рефлекс цели. Полное собр. трудов. Т. 3. – *М.: Изд-во АН СССР, с. 242-247, 1949.*
15. *Стил Э., Линдли Р., Бланден Р.* Что, если Ламарк прав? – *М.: Мир, 267 с. 2002.*
16. *Федоровский Г.* Шеренга великих медиков. – *Варшава, 1975.*
17. *Хоффман Р.* Такой одинаковый и разный мир. – *М.: Мир, 294 с. 2001.*
18. *Чанышев А.Н.* Эгейская предфилософия. – *М.: Изд-во МГУ, 1970.*
19. *Ярыгин В.Н.* Геномика в концептуальном поле биомедицины // *Труды VII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., с. 87–95, 2000.*
20. *Gulden M., Seibert H. In vitro–in vivo* extrapolation of toxic potencies for hazard and risk assessment – problems and new developments // *ALTEX 23, Special Issue, pp. 218-225, 2006.*

21. *Koch V*. Reporting noncompliance in the animal facility // *Lab Animal 32, 27, 2003.*
22. *Lovelock J*. Gaia. *Oxford University Press, 1999.*
23. *Moore J.A*. Science as a way knowing: the foundation of modern biology. *Harvard University Press, Cambridge, MA, 1993.*
24. *Sasseville V.G., Lane J.H., Kadambi V.J. et al*. Testing paradigm for prediction of development-limiting barriers and human drug toxicity // *Chemico-Biological Interactions, 150, pp. 9-25, 2004.*
25. *Weed D.L*. Weight of evidence: A review of concept and methods // *Risk Analysis, 25, pp. 1545-1557, 2005.*




Глава 2

Моделям чуждо самоотнесение

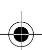
Пока нет единства мнений по поводу употребления термина «модель», авторы, говоря о моделях, обычно сами определяют вкладываемый в него смысл [10, 21]. Это возможно лишь в том случае, когда речь идет о биомоделировании вообще, безотносительно к той или иной области биологии, медицины, фармакологии, физиологии и т.д. Например, существуют так называемые *демонстрационные модели*, применяемые в обучении. Они имеют много общего с мысленным экспериментом, но не с моделью. Неудачным применением термина «модель» является использование его как синонима теории, когда имеется в виду даже не изоморфизм разных взглядов, не то обстоятельство, что данная теория обладает одной и той же или сходной логической структурой с другой теорией, а лишь некоторые особенности концепции [3, 14]. Еще более неудачным применением термина «модель» является его использование в качестве синонима любого количественного описания, схемы или графического построения [9, 14]. Широко распространенным, но неадекватным употреблением термина «модель» является его использование в смысле формальной или формализованной системы, когда, вместо приближения к выяснению реальной биологической сути, вводятся грубые возможности подмены понятий дыхательной, сердечно-сосудистой, нервно-эндокринной и других систем некими абстракциями типа «пневмостат», «гидростат», «гомеостат» [3, 12, 22].

О пределе и достаточности моделей

Приступая к процессу биомоделирования, стоит «очистить» будущую конструкцию модели от несвойственных ей элементов. Для этого можно воспользоваться подходом, который назовем *методом исключения*. Его логическую структуру выразим следующим образом:

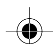
$$A(P)(a_l,\ldots,\ a_n)\ \neg\Rightarrow (a_i,\ldots,\ a_k), \qquad (2.1)$$

где $l \leqslant i,\ k \leqslant n$.



Здесь $A(P)$ будет означать оператор, который выражает собой исключение всего того, что не соответствует требованию P. Символы $a_1,...,a_n$ выражают множество исходных понятий; $a_i,...,a_k$, стоящие в правой части соотношения, представляют собой те понятия, которые остались после применения к множеству $a_1,...,a_n$ оператора $A(P)$. Символ ¬ выражает собой переход от исходных данных к результату операции. Это некоторый аналог импликации в научных умозаключениях, логических построениях и исследованиях, изначально вытекающих из отрицания (¬) или исключения.

В этом случае существует одна опасность, когда исключение «неудачных» значений термина «модель» доводится до того, что остается лишь одно понятие *изоморфизма* законов или теорий [3, 10]. В таком случае сфера применения понятия модели оказывается относящейся только к той отдельной области науки, где было сформулировано понятие $a_к$, и последующий логический анализ, ценность которого всегда заключается, главным образом, в объединении результатов различных видов, рас, систем, областей биологии, медицины, фармакологии, оказывается в значительной мере узким, выхолощенным и беспредметным.




Мы должны отчетливо себе представлять, что если в вышеизложенной логической структуре в качестве P вводится требование отсутствия синонимических терминов, таких, как «теория», «гипотеза», «структура» и т. д., то это требование может быть обосновано лишь соображениями удобства. Значит тот, кто употребляет термин «модель» иным, «неудачным» образом, делают это тоже из соображений удобства. Во многих случаях действительно удобно называть теорию, гипотезу или эксперимент моделью. Но это должно быть четко определено и обосновано, как, например, в случае *фармакокинетической модели*.

Допустим, что мы откажемся от этого принципа и признаем *общность функционирования* в качестве основы применения термина «модель» [3, 12, 26]. Тем самым встанем на другой путь уточнения этого понятия, отойдя на время от структурно-логического подхода в биомоделировании. Этот другой путь предполагает анализ всех случаев употребления термина «модель» и выделение общих для всех этих случаев признаков. По сути дела это тот путь, который типичен для образования понятий на основе представлений, только здесь, например, исходным материалом являются не представления о структуре и функциях разных органов и тканей человека и животных, а понятия и знания о фундаментальных механизмах, уже сформировавшихся в различных областях биологии и медицины.

В противовес традиционной абстракции изберем иной тип абстрагирования, когда между исходными элементами устанавливается отношение *типа равенства*. Тогда то общее, что существует между предметами, вступившими в данное отношение, и будет тем содержанием (общим свойством), которое нами отыскивается и извлекается в качестве элементов биомодели. Например, в фармакокинетике такими элементами являются *клиренс*, *константы поглощения* k_a, *распределения* k_{12} и k_{21}, *элиминации* k_e, *площадь под кривой* AUC, *диффузия* и др. Они имеют строгие биологические «привязки» и математическую символику и топологию.

При всем различии традиционного типа абстракции и абстрагирования с помощью отношения *типа эквивалентности* их результаты должны соответствовать друг другу. Здесь речь идет не о разных целях, а о разных путях их достижения, использующих корректные и доказательные элементы знаний о фундаментальных основах жизнедеятельности человека и животных [3, 12, 20, 24].

С помощью указанного метода можно выделить главные признаки биологической модели на существующем этапе познания:




- ✓ искомая модель является *отображением*, представляющим природные или, например, трансгенные оригиналы, которые сами в свою очередь *могут быть моделью*;
- ✓ поскольку как оригинал, так и модель всегда системы, их следует описывать как упорядоченное в определенном отношении *целого или множества*, которое характеризуется указанием на его элементы и их свойства, а также существование между этими элементами и свойствами отношения, например, между метаболизмом лекарств и их биоэквивалентностью;
- ✓ если система состоит из одного элемента, то такую систему следует признать *несобственной*;
- ✓ модели никогда *не охватывают* все свойства оригинала, а только те, которые *существенны* для того, кто применяет модель;
- ✓ исследователь должен изначально *предоставить требования и условия* последующего биомоделирования, например, 2-, 3-, 4- и более компартментных моделей кинетики лекарств;
- ✓ модели *корректно соответствуют* оригиналу, если это соответствие устанавливается для определенных субъектов *внутри* определенных промежутков *времени*.

Подобный тип абстракции позволяет выделить в качестве общей черты модели в любом ее понимании то, что ее исследование может в известной мере заменить исследование прототипа, даже независимо от физической природы того и другого. На основании *метода обобще-*

ния выделяют сотни различных употреблений термина «модель» в научной литературе. Среди них такие значения, как описание, теория, план, абстракция, теория структуры и т. д. Но считается, что достаточно десяти значений понятий, коррелятивных понятию модели. Разумное сужение многозначности термина «модель», с которым не связано определенное значение, позволяет свести все его значения к единству. Такое единство достигается с помощью обобщения понятия объекта моделирования, перехода к его качественному пониманию [3, 25].

NB! Иными словами, то, *с чем более удобно работать*, то есть то, что легче увидеть, услышать, запомнить, записать, обработать, передать, наследовать, с чем легче экспериментировать и *есть модель*, а то, относительно чего мы надеемся получить соответствующую информацию, работая в широком смысле с моделью, есть *объект моделирования* или *прототип*, в нашем случае – *человек*.

Антиподом принципов эквивалентности и обобщения является метод *редукции*. В этом случае содержание обобщенного понятия накладывается на параметры одного из исходных, к которому, таким образом, сводятся, редуцируются остальные. В качестве такого отношения допустимо рассматривать отношение *аналогичности*, имеющее место между различными случаями употребления термина «модель».




Например, скелет собаки (обезьяны, кошки, мини-свиньи) аналогичен скелету человека, поскольку он несет идентичные опорно-двигательные функции. Это верно. Однако при попытке построения модели уже на этапе формальной логики, в нее будет внесено столько математических определителей и коэффициентов, что, возможно, будет утрачен ее внутренний смысл [3]. Поэтому мы должны задать более конкретные условия, чтобы отношение аналогичности было *рефлексивно, симметрично* и *транзитивно,* а значит, соответствовало отношениям типа эквивалентности. Только в этом случае модель станет непосредственно исследуемым объектом, служащим для получения некоторой информации о прототипе.

Выше мы говорили о методах *исключения* и *обобщения*, как об отдельных методах. Однако в биомоделировании чаще всего имеет место комбинация обоих методов [3, 10]. Например, можно отбросить отдельные значения функции, резко отличающиеся от других значений, и обобщить оставшиеся. Тогда получим метод *обобщения с элементами исключения*. Если же отбрасывается не отдельное более или менее случайное значение, а целый ряд значений и обобщаются остальные, то можно говорить о *методе исключения с элементами обобщения*. Разумеется, может быть и такой случай, когда исключение и обобщение играют примерно одинаковую роль. Комбинированный

метод – метод исключения с обобщением оставшегося – можно выразить следующим образом:

$A\,(P)\;(a_1,\;...,\;a_n)\;\neg\Rightarrow\;\alpha_i,\;...,\;\alpha_k;$
$B\,(P)\;(a_i,\;...,\;a_k)\;\neg\Rightarrow\;[(\alpha_i^{\,1},\;...,\;\alpha_i^{\,1},),\;...,\;(\alpha_k^{\,1},\;...,\;a_k^{\,t})];$
$C\,[(a^1{}_i\,,\;...,\;a^t{}_i,),\;...,\;(\alpha_k^{\,1},\;...,\;a_k^{\,t})]\;\neg\Rightarrow\;a_1,\;...,\;a_r;$
или в сокращенной форме

$$CBA\;(P)\;(a_1,\;...,\;a_n)\;\neg\Rightarrow\;\alpha_1,\;...,\;\alpha_r\,. \qquad (2.2)$$

В сущности, *модель* есть система, которая используется, выбирается, создается, описывается, например, в терминах формальной или математической логики, символах дифференциальных уравнений или теории вероятности третьей системой в качестве представителя сложного оригинала. Это выполняется на основе общности с ним существенных для той или иной определенной задачи свойств для того, чтобы сделать возможным или облегчить понимание или овладение знанием функции оригинала, например, человека или же, чтобы его заменить. Оставляя в стороне вопрос о принципиальной возможности дать точную количественную оценку степени правдоподобия выводов по аналогии, отметим, что при формировании достоверной и статистически




независимой выборки, исследователь всегда сталкивается с определенными проблемами и трудностями. Например, *кажущийся объем распределения* V_d лекарств является четким количественным признаком, но связан с десятками других признаков фармакокинетики.

При построении модели целесообразно «отбросить» или исключить ряд признаков, сохранив важнейшие, такие как количество препарата в организме Q и концентрацию препарата C в плазме крови. Есть трудности, которые связаны, прежде всего, с невозможностью при существующем уровне развития техники логического анализа четко отграничить один признак от другого и таким образом точно определять количество признаков. Поэтому зачастую здесь приходится довольствоваться качественными характеристиками: «много», «мало», «меньше», «больше», «хороший», «плохой», «лучше» « хуже». Причины этого в том, что когда нет полной информации и точных данных, остается предполагать и строить догадки. Было бы наивно, например, при планировании экспериментов, полагать, что все предположения сбудутся, если в основу исследования будут положены такие «параметры».

При построении биомоделей вывод по аналогии, как ни странно, будет *тем более* правомерен, *чем менее* всеобъемлющим является переносимое качество. Но меньшее количество свойств, входящих в состав данного качества, означает, что оно будет распространяться на большее количество объектов, будет менее специфичным. В этом слу-

чае становится более вероятным, что произвольно выбранный предмет будет обладать данным свойством.

NB! Чтобы быть *более правдоподобными*, компоненты биомодели должны заключать в себе *меньшую информацию.*

Это еще раз подчеркивает необходимость оптимизации предела и достаточности отбора материала при планировании эксперимента и биомоделирования, что мы в дальнейшем рассмотрим. Парадоксальность приведенной сентенции родилась не сегодня. Она формировалась веками, но в наше время инвертируется в умах горе-экспериментаторов: «Провел опыт, написал статью, публикуй быстрее. Зачем его повторять? Статистика может все испортить». Поэтому еще раз подчеркиваю, что это заключение относится не к эксперименту, а к элементам конструкции модели.

Адекватность и порядок биомоделей




Модели в качестве средства познания стали употребляться уже на заре развития науки. Вместе с тем *общая теория моделирования* начала создаваться лишь с 60-х годов XX века [1, 3, 19]. Употребление научных умозаключений в виде силлогизмов зачастую достаточно для определения их роли и места в системе строго определенных рамок. Оно дает возможность псевдологического использования термина «модель» в различных смыслах и, наоборот, часто имеет место применение различных слов для обозначения по сути дела одного и того же содержания.

Существуют различные классификации моделей. Но наиболее распространенными моделями, отражающими внутреннюю природу прототипа (в биомедицине им предстает человек), являются *материальные,* воспроизводящие структуру и функциональную интеграцию частей объекта; *информационные* или абстрактно-логические и математические; *вещественно-энергетические* или физико-химические, к которым относят и технические модельные устройства, а также *предметные* модели патологических процессов и методов лечения. Если предметные модели воспроизводятся на *животных-биомоделях*, то они могут совмещать в себе не только материальную, но также информационную и энергетическую составляющие биомоделирования.

По методу изучения биосистем моделирование можно разделить на аппроксимационное, структурно-функциональное и математическое.

Аппроксимационные (часто их называют простыми функциональными) *модели* используются при изучении как детерминированных, так и стохастических биосистем и оценке их качественных и количественных параметров. Таковой является модель ионных процессов

проведения возбуждения аксонами нервных клеток, предложенной нобелевскими лауреатами А. Ходжкиным и Д. Хаксли [3, 7, 27].

Структурно-функциональные модели являются феноменологическими отображениями системы по отношению к структурно выделяемым блокам, взаимодействующим между собой и имеющим относительные количественные сопоставления, хотя в ряде случаев допустимы и качественные.

Математические модели детерминированных и вероятностных биосистем строятся на основе фундаментальных биологических и физико-химических законов. Корректная математическая трактовка биомодели, построенная на основе закона, рождает *теорию* работы биосистемы. Во всех случаях алгоритм построения корректных математических моделей включает в себя анализ объекта исследования, эксперимент, статистическую обработку результатов, оценку сложности системы, измерение входных и выходных переменных, выбор класса и вида модели, синтез параметров модели и, наконец, оптимизацию модели, и ее представление в виде, пригодном для экстраполяции в отношении прототипа.




NB! Под *моделью* (лат. modelus – мера, норма, образец) подразумевается материальный или виртуальный объект, замещающий в процессе изучения объект-оригинал или прототип, сохраняя типичные для конкретного исследования черты. Построение такой модели является *процессом моделирования.*

Разнообразие значений термина «модель» в современных биомедицинских науках бросается в глаза. Возникает сомнение, а можно ли говорить о моделях и моделировании вообще или только о моделях и моделировании в определенных разделах биологии и медицины. Исторически сложилось, что в решении многих проблем биологии и медицины решающую роль играют экспериментальные исследования на животных, позволяющие моделировать необходимые состояния, изучать динамику патологического процесса, метаболические сдвиги, динамику и кинетику процессов [4, 6, 12, 13, 15]. Термин «животные модели» прочно утвердился в арсенале исследователей в 30-х годах прошлого столетия. R.J. Boldessarins и J.E. Fisher дали образное определение модели как «экспериментального компромисса, где простая экспериментальная система используется для понимания гораздо более сложной» [10].

NB! *Животное-модель* – лабораторное животное, используемое в эксперименте с целью построения демонстративных или любых других адекватных моделей функционирования человека и животных для последующего описания и анализа изучаемых процессов.

Лабораторные животные – это классические биологические модели, реакции которых на действие веществ или факторов во многом подобны их эффектам у человека. Критериями подобия, обусловливающими адекватность моделирования и надежность экстраполяции, являются: сходство у человека и экспериментальной модели биологических параметров систем, реагирующих на вещество; общность характеристик метаболических процессов; близость чувствительности, то есть значений количественных показателей, установленных для человека и модели.

В настоящее время в исследованиях оценки веществ все чаще применяются *альтернативные модели второго порядка* (различные гидробионты, бактерии, ферменты, культуры клеток и др.). При этом результаты непосредственно переносятся с тест-объектов на человека, что, как правило, не всегда сопровождается детальным анализом и доказательством правомерности такого подхода [13, 15, 19, 20].




Ранее нами были представлены основные уровни иерархии биомоделирования, их детерминанты или структурные элементы, а также задачи, цели и функции объектов биомоделирования [3]. Помимо б*иомоделей первого порядка*, включающих в себя лабораторных животных-млекопитающих, и *биомоделей второго порядка*, существуют *биомодели третьего порядка* – математические модели, описывающие биологические процессы. Все чаще встречаются предложения об использовании *моделей четвертого* и *более высоких порядков* для описания взаимодействия неспаренных электронов, квантово-химических, микроволновых процессов, синглетных и триплетных отношений и т.д.

Отметим, что ни один из этих подходов не претендует на всеобъемлемость, не охватывает все стороны прототипа, в нашем случае, человека. Биомодели *первого порядка* наиболее полно охватывают собственно биологическую сферу человека, не претендуя на социальную составляющую, то есть разум, подсознание, сознание, а также производные этого вида деятельности *homo sapiens.*

Экстраполяция полученных результатов на человека – обязательный, сложный и неоднозначный этап любого экспериментального моделирования. Наиболее полно принципы экстраполяции разработаны в области оценки острой и хронической токсичности веществ для человека на *моделях первого порядка* лабораторных животных-млекопитающих. Используется либо прямой перенос данных с животных на человека, либо вводятся корректирующие коэффициенты [6, 14, 17].

Биологические модели *второго порядка* могут с большей или меньшей полнотой представить грани отображения от молекулярного до клеточного уровня максимально.

Многие авторы используют такой аргумент при экстраполяции данных биотестирования биомоделей второго порядка на человека, как – высокая чувствительность биотест-объектов к веществам. Результаты определения различий параметров токсичности веществ для моделей первого и второго порядков заставляют усомниться в истинности утверждения о неизменно высокой чувствительности биотестирования [6, 17, 19, 20]. Если сопоставить эффективные концентрации EC_{50}, или летальные концентрации LC_{50} для биотест-объектов с максимально недействующими концентрациями (МНК) или ПДК веществ по токсикологическому признаку вредности для человека, а затем определить персентили полученных различий чувствительности биотест-объектов и человека к веществам, то оказывается, что 50-я персентиль величин этих различий для светящихся бактерий, рыб гуппи, инфузорий тетрахимена, спермы быка, дафний и т.д., свидетельствует о низкой чувствительности перечисленных альтернативных моделей, по сравнению с человеком [3, 6, 23]. Модели второго порядка часто не реагируют именно на чрезвычайно токсичные и кумулятивные для человека вещества в высоких концентрациях. Не лучшие результаты дает и тестирование токсичности на клеточных культурах и водорослях: например, для культуры клеток HeLa безопасны до 1000 МНК кадмия, водорослей сценедесмус до 1700 МНК бора.




Информативность биотестирования в биомоделях второго порядка можно было бы повысить, определяя, например, токсичность одновременно на нескольких тест-организмах [6, 26]. Однако, принимая во внимание весьма низкую (по сравнению с человеком) чувствительность почти всех биотест-объектов к подавляющему большинству веществ в экспресс-экспериментах [24, 27], следует с осторожностью относиться к использованию «батарей» биотестов. Проблема надежности альтернативного моделирования эффективности, биоэквивалентности или токсичности веществ для человека, требует их полной валидации и качественной верификации, с использованием животных-моделей [3, 11, 16, 18].

Различия в уровнях реагирования моделей первого порядка – лабораторных животных и альтернативных им моделей – биотест-объектов к индивидуальным веществам пока не позволяют получить адекватные результаты по оценке комбинированного действия суммы разных факторов и веществ методами биотестирования. Для абсолютного большинства ксенобиотиков прямая экстраполяция данных с биотестов на человека невозможна в связи с отсутствием научного обоснования [3, 19].

При экстраполяции очень важно учитывать тот факт, что между результатами наблюдения на людях и исследованиями животных имеются не только количественные, но и некоторые качественные различия. В опытах на некоторых видах животных невозможно воспроизвести отдельные биохимические и обменные реакции, происходящие в организме человека [3, 10, 27]. В зависимости от характера и задач исследования, в каждом конкретном случае необходимо выбирать такую модель, которая наиболее адекватно позволит воссоздать соответствующий процесс у человека. Поэтому при биомоделировании и экстраполяции необходимо исходить из следующих постулатов, предпосылок и условий:

- ✓ несмотря на имеющиеся видовые особенности, разработка подходов к экстраполяции возможна и необходима, так как все-таки существует близость анатомо-физиологических свойств и биохимических процессов организма человека и животных;
- ✓ наличие одинаковых органов, однотипность их функционирования, сходство основных функций;
- ✓ сходство химического состава и структуры большинства тканей организма;
- ✓ качественная однородность основных биологических процессов;
- ✓ основные реакции обмена веществ и энергии, окислительно-восстановительные процессы, качественно сходны у животных и человека;
- ✓ сходство в изотопном составе поступающих в организм из окружающей среды, воды, воздуха, органических и неорганических питательных веществ;
- ✓ динамика обмена попавших в организм веществ обусловлена и количественно связана с основными метаболическими процессами, происходящими в организме;
- ✓ изменения, развивающиеся в организме животных и человека после воздействия лекарств и разных факторов окружающей среды, в основном, качественно однотипны.




NB! Оптимизация выбора адекватной биомодели является краеугольным камнем методологии биомедицины и экстраполяционных возможностей биомедицинских технологий. Моделирование является одним из мощных инструментов анализа и базовым методом биомедицины. Создание новой модели – это близкий к искусству творческий процесс. При моделировании должно исключаться любое самоотнесение, ибо ничто не может быть моделью самого себя.

Модели *третьего порядка* предусматривают построение математических конструкций на основе биомоделей первого, второго поряд-

ка или аксиоматическое или теоретическое представление концептуальных систем, требующих в дальнейшем подкрепления и четкого экспериментального обоснования тех или иных медико-биологических процессов.

Касаясь субмолекулярных, межатомных и атомных уровней иерархии, следует, по-видимому, выделить самостоятельный *четвертый уровень* моделирования. Этот вид моделирования не входит впрямую ни в первый, ни во второй уровень. Теоретически его можно описать в терминах *третьего,* математического уровня, но интерпретация результатов требует новой системы координат и понятий и подтверждения в эксперименте.

Таким образом, в медико-биологических и, что наиболее наглядно, в фармакологических и токсикологических исследованиях широко используются три вида моделей. *Биомодели первого порядка* включают лабораторных животных-млекопитающих. *Биомодели второго порядка* включают альтернативные модели (бактерии, вирусы, ферменты, различные одноклеточные организмы, культуры клеток, гидробиониты и многие другие). *Биомодели третьего порядка* – математические модели, теоремы, аксиомы, описание процессов и функций в дифференциальных уравнениях, в понятиях теории вероятности и т. д. Встречаются предложения об использовании *моделей четвертого порядка* и более высоких порядков для описания взаимодействия [3] на квантово-электродинамическом уровне.




Важнейшим свойством сложных систем, к которым, вне всякого сомнения, относятся биосистемы, является их *структурная и функциональная неоднородность* и многообразие. Они, в свою очередь, связаны *многомерностью*, проявляющейся в большом количестве разнородных параметров, в многообразии связей между однородными и разнородными параметрами, характеризующими работу данной биосистемы. Следующей особенностью биосистем является *динамичность* их взаимодействия со средой. Можно условно выделить оперативную динамичность, которая проявляется в сложноорганизованных реакциях на лекарства, ксенобиотики, изменения и воздействия окружающей среды, например, поведение. Существуют также онтогенетическая и филогенетическая динамичность. В этих случаях мы сталкиваемся с динамикой медленных и сверхмедленных систем, например, в структурно-функциональных изменениях биосистем, например, в случае получения инбредных линий, трансгенных и нокаутных лабораторных животных со случайными или заданными свойствами. Достижение высокого уровня, качества и соответствия экстраполяции в отношении человека должно строиться на моделях различных поряд-

ков и использовании качественных животных-моделей, ибо ни одна другая биомодель не позволит прийти к адекватному заключению о прогностических эффектах инновационных лекарств в отношении человека.

Соотношение животных и человека как биомоделей и прототипа

Под *биомоделью* понимается такая мысленно представляемая или материально реализованная система жизнедеятельности исследуемых животных или представителей органического мира, которая, отображая или воспроизводя объект исследования, способна замещать его так, что ее изучение дает нам новую информацию о человеке и для человека [5, 11, 18]. Математическая схема или вообще математическое описание также отображает объект, хотя и очень односторонне. Но они для того и создаются, чтобы по ним можно было в какой-то мере судить об объекте. То же самое можно сказать обо всех формальных или формализованных системах, тем более в тех, где изначально отсутствуют четкие данные в биомедицинских исследованиях.





Имея в виду отмеченные трудности для уточнения понятия модели, мы предпочтем *метод обобщения*. На базе полученного обобщенного понятия модели и выделенных в процессе обобщения признаков логического характера можно сформулировать общие подходы для биомоделей и поставить вопрос об основах метода биомоделирования [3].

Совершенно очевидно, что с моделью работать более удобно, чем с прототипом. Но это вовсе не означает, что модель всегда замещает прототип [3, 25]. Модель представляет интерес не сама по себе. Результат работы над нею должен быть перенесен на прототип. Осуществляя эмпирическую интерпретацию теоретических терминов, модель дает возможность делать предсказания. Но это означает, что информация переносится уже с модели на прототип.

Понятие биомоделирования предполагает, таким образом, существование двух объектов – модели и прототипа, то есть животного и человека. Исследование одного дает возможность делать выводы о другом. Эти признаки можно рассматривать в качестве ограничительных условий для используемых умозаключений, например можно утверждать, что конъюнкция $(x)P_6^3 \wedge (x)P_6^4$ имплицирует $\Rightarrow (x)P_1^4$. Логическими основаниями метода биомоделирования могут служить любые выводы, в которых биологические посылки относятся к одному объекту, а научное заключение – к другому.

Такие выводы представляют собой класс умозаключений, охватывающих традиционные *выводы по аналогии*, позволяющие получить дополнительные знания только за счет рационального и корректного подхода в процессе экспериментальных или клинических исследований к построению биологических моделей.

Таблица 2.1

Основные сравнительные физиологические показатели человека и крупных лабораторных животных




Показатель	Человек	Мини-свинья	Овца	Собака	Кошка
Масса тела, кг	70	37,3	95	12	3
Площадь поверхности тела, см^2	18 000	8 750	9 000	5 820	2 466
Температура тела, °С	37,2 (рект.) 36,6 (кожа)	39	38,5-40	38,5	38-39,5
Пульс (уд./мин)	60-70	112	70-80	70-130	110-140
Частота дыхательных движений	20	15-20	12-15	14-26	10-20
Продолжительность жизни, лет	75	15 и более	9-15	10-15	14-20
Масса внутренних органов в процентах от массы тела, %					
Головной мозг	1,9	0,24	0,11	1-2,7	0,7-1,1
Печень	2,14-2,43	1,79	0,66-1	3,0	3,11
Сердце	0,36-0,47	0,3-0,4	0,24-0,25	0,69-1,3	0,39
Почки	0,4-0,57	0,66	0,6-0,7	0,5-0,7	0,34
Легкие	0,53	0,56	0,43-0,47	1,1-1,66	0,62
Поджелудочная железа	0,1-0,17	0,11-0,15	0,1-0,18	0,13-0,35	0,15-0,28
Селезёнка	0,21-0,28	0,13	0,13-0,17	0,08-0,4	0,2

В таблице 2.1 представлены основные параметры сравнительных характеристик человека и крупных лабораторных животных. Эти данные имеют вполне конкретный смысл для экспериментатора, но в чистом виде они мало пригодны для процессов биомоделирования, поскольку, давая определенные реперные точки для сравнения, не позволяют оценить функциональные связи модели и прототипа. Поэтому вывод о том, что, например, мозг собаки больше мозга кошки, вовсе не означает, что функциональные способности собаки превосходят таковые у кошки.

Как известно, существуют исследующие и подтверждающие эксперименты. Практически всегда, когда экспериментатор приступает к планированию *исследующих* опытов, направленных на анализ исходных состояний, формирование гипотез и построение биомоделей, он просто обязан осуществить индуктивное обоснование по аналогии, с использованием математической или формальной логики. В *подтверждающих* экспериментах, когда требуется лишь ответить на поставленные вопросы, в этом нет необходимости. В этом случае для установления правомерности вывода по аналогии нет необходимости прибегать к общим суждениям типа «все $B \subset D$», например «*все кошки – хищники*». Объектов, обладающих признаком *B*, может оказаться бесконечно много (собаки, хорьки, тигры, львы и т.д.), в то время как модель и прототип могут быть объединены значительно более узким классом.




NB! В исследующих экспериментах плодотворное применение вероятностной логики к проблеме выводов по аналогии от одного единичного предмета к другому может иметь место лишь в том случае, если удается представить единичные явления как массовые.

Когда говорится о переносе признаков с одного объекта на другой, необязательно имеются в виду два тела или его части, отграниченные в пространстве и времени от других тел. Например, можно переносить свойство правильности от одного умозаключения к другому. Можно проводить *аналогию* и *между свойствами*, скажем между свойством кроветворения, фагоцитоза и функциями стволовых клеток [3].

Например, в табл. 2.2 представлены биохимические показатели крови человека и животных. Хотя они представлены в виде одиночных показателей, тем не менее, они характеризуют некую динамическую константу, а не измеренную однократно величину, отражающую параметры того или иного органа.

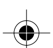
Каждый из параметров табл. 2.2 значительно изменяется при воздействии тех или иных факторов внутренней или внешней среды. Эти показатели могут быть соотнесены в динамике с другими показателями крови, частоты пульса или дыхательных движений и даже прокоррелированы с изменениями продолжительности жизни животных и человека. Например, при геморрагическом шоке можно установить связь между динамикой изменения гемоглобина, количеством эритроцитов, частотой пульса и дыхания. Поэтому применение *принципа аналогии* в этом случае будет оправданным и корректным.

Если мы приписываем сравниваемым предметам одинаковые линейные или многомерные свойства, то их уточнение может привести к различным точечным свойствам. Если же сравниваемые свойства (например, квантового выделения медиаторов) являются точечными

Таблица 2.2

Основные сравнительные параметры крови человека и крупных лабораторных животных

Показатель	Человек	Мини-свинья	Овца	Собака	Кошка
Гемоглобин, г/дл	11,5-14,5 (ж) 13,2-16,4 (м)	1,6-16,8	10-15	11-18	12,9
Гематокрит, %	36-42 (ж) 40-48 (м)	43,1	32,4	50,4	35-40
Эритроциты, млн. в мм^3	3,7-4,7 (ж) 4-5,1 (м)	5-8	10,03	5,5-8	7,34
Лейкоциты, тыс. мм^3	4-8,8	15-20	8-10	8-18	15,1
Лимфоциты, %	19-37	18,7-61,7	47-70	13-32	23
Моноциты, %	3-11	0,3-4	1-5	0-0,3	2
Нейтрофилы, %	48-78	32-78,7	20-45	60-82	65-69
Эозинофилы, %	0,5-5	0,0-6,0	2-15	2-4	5-7
Базофилы, %	0-1	0-1,3	0-1	0-2	0-2
Билирубин, мг/дл	0,5-1,2	0,2-1,1	0,3-1,8	0-0,5	2-4
Глюкоза, мг/дл	60-100	80-110	18-57	60-87	39-61
Креатинин, мг/дл	0,5-1,5	0,5-1,37	0,7-1,8	0,3-1,0	0,5-1,1
Тромбоциты, тыс. мм^3	180-320	200-500	150-250	200-600	285-500




с самого начала, то процедура уточнения является излишней и утверждение о тождественности этих свойств у разных животных не будет связано ни с какими трудностями. В этом случае, мы можем приступить к формулировке правил вывода по аналогии.

В качестве общего условия правомерности вывода по аналогии является требование того, чтобы *сопоставляемые друг с другом свойства сравниваемых предметов были точечными* [3]. В то же время они должны быть множественными, например, соответствие биохимических, физиологических, фармакокинетических и фармакодинамических показателей человека и животных.

NB! Для полноты выводов по аналогии в фармакологии, токсикологии, физиологии целесообразно использование нескольких видов животных, поскольку ни одно из них не может претендовать на полноту биомодели человека.

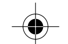
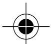
Вероятность индуктивного, а в конечном итоге и продуктивного вывода тем больше, чем длиннее ряд исследованных случаев. Чем боль-

ше этот ряд, тем больше оснований для отождествления вероятности с наблюдаемой относительной частотой. Применительно к аналогии это будет означать, что вывод тем правомернее, чем больше общих свойств имеют сравниваемые предметы. Это традиционное правило логики био- и фармакомоделирования.

Важным требованием, предъявляемым к логико-индуктивному выводу, является требование случайности в подборе предметов, данные о которых выражены в посылках. Большое внимание этому требованию уделяется в статистике. Для того чтобы обеспечить случайный характер выборки, используются специальные приемы, например, применяются таблицы случайных чисел. Применительно к аналогии получаем требование, согласно которому модель и прототип должны сравниваться по любым случайно выбранным свойствам.

Теория вероятностей формулирует точное определение понятий статистической независимости и статистической зависимости в рядах чисел. Если переменная величина x принимает значение x_1, x_2, x_3,...x, то сумма вероятностей

$$\sum w_{xi} = 1. \qquad (2.3)$$

Поскольку переменная x имеет определенное значение, то формула определяет вероятность функции, которая является пределом отношения nx, то есть числа значений x к n. В этом случае n может бесконечно расти

$$w(x) = \lim_{n\to\infty} \frac{n(x)}{n} \,. \qquad (2.4)$$

Если в последовательности n выбрать подпоследовательность n', то

$$w' = \lim_{n\to\infty} \frac{n'(x)}{n'} \quad \text{и} \quad \frac{w(x_1)}{w'(x_2)} = \frac{n(x_1)}{n(x_2)} \,. \qquad (2.5)$$

Вероятность некоторого значения x будет изменяться в том же направлении и с той же частотой, что и его появление в последовательности.

Чрезвычайно важной особенностью вероятностности живых систем является абсолютная тенденция перехода от неравновесного состояния к тому равновесию, которое характеризуется и описывается функцией Максвелла-Больцмана

$$\frac{N_1}{N_2} = e^{-hv/rt} \,, \qquad (2.6)$$

где N_1 и N_2 – например, число электронов на верхнем и нижнем уровне орбиталей или распределение гибридных животных в разных поко-

лениях, или распределение лекарственного препарата в компартменте и его подкомпартментах (предположим, в мозге и нейронах, печени и гепатоцитах) и т.д. [15, 25, 26]. Условие случайности в *отборе посылок* может быть улучшено.

NB! Ситуация выглядит несколько парадоксальной: чтобы добиться действительно случайного характера отбора посылок, меньше всего можно полагаться на волю случая.

Всякое наблюдение происходит в определенных условиях. Эти условия, не всегда осознаваемые, накладывают определенный отпечаток на выбор предметов. В статистике широко известен поучительный пример с выбором «наугад» фамилий из справочника. Оказывается, что здесь случайности не получится, поскольку чаще открываются именно те страницы, которые уже открывались и бросаются в глаза, прежде всего, наиболее длинные, необычные фамилии и т. д. Для того чтобы избежать влияния такой ситуации, в статистике применяется так называемая *расслоенная выборка,* при которой разбивают исследуемые предметы на классы и берут выборку из каждого класса.




Сущность этого приема можно понять, как стремление сделать условия, в которых производятся наблюдения, возможно более *разнообразными.* Иными словами, должны быть более разнообразные объекты, данные о которых фиксируются в посылках. Необходимо, чтобы признаки, общность которых дана основанием, *максимально отличались друг от друга,* также были более *разнообразными.* Например, для заявления о том, что кошка является лучшей моделью человека в интерпретации ЭЭГ, необходимо исследовать группу разных кошек, а также собак, крыс, обезьян и т.д., сравнить их с человеком и лишь затем построить оптимальную модель. Но и это не завершение, так как есть доказательства необходимости использования в таких случаях *нелинейного моделирования* [3].

Другим средством осуществления надлежащего отбора посылок при планировании фармакологических или физиологических экспериментов является исследование наиболее типичных, характерных для соответствующего класса объектов. Если число элементов класса, к которому относится заключение, вообще невелико и нет возможности обеспечить достаточное разнообразие и многочисленность исследуемых объектов, то берутся наиболее типичные. Нетипичные, не характерные объекты или явления при этом отбрасываются. Например, при изучении и моделировании процессов образования и распада гликогена в печени животных и человека, можно пренебречь особенностями архитектоники печеночных долей и констелляций гепатоцитов, но не оборота инсулина.

Существует требование, согласно которому свойства сравниваемых объектов – те, общность которых дана основанием, и те, о которых говорится в ядре вывода, – должны быть, более *однородными, однотипными*. Так, нельзя устанавливать общность между человеком и животным по биологическим признакам [4, 19] и затем переносить на животных признаки социальные или, наоборот, социальные закономерности человеческого общества истолковывать в плане биологических законов животного мира, как это делается в социальном дарвинизме и зоосоциологии. Это одна из острейших проблем психофармакологии, но к этому мы еще вернемся.

Степень правдоподобия *индуктивного* вывода зависит также от того, каким образом образован тот класс объектов, к которому относится заключение. Мы имеем, например, класс млекопитающих, в который объединены животные, обладающие многими существенными общими качествами, но мы можем также формально объединить людей или животных по первой букве их фамилий или названий. Результат исследований будет тем более правомерен, чем в большей мере содержание понятия, охватывающего класс исследуемых предметов, отражает их сущность, а не начальные буквы.



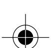

Для свойств, которые приведены в посылках, должно быть *существенно то, что они принадлежат именно сравниваемым явлениям.* Эти свойства должны быть *специфичными* для сравниваемых объектов, а не такими, которые могут быть присущи чему угодно. В этом случае говорится о «силе свойства» или, например, «генетической мощи» как противоположности его «логической ширине». Например, при сравнении человека и животных свойства способности к *размножению*, *развитию* логически «уже» и потому несравненно более важны, чем «обладают массой», «состоят из молекул» и т. д. Чем более специфичен данный факт, тем менее он вероятен. Значение этого положения становится особенно ясным в связи с *теорией информации*. Чем менее вероятен факт, описываемый данным утверждением, тем большее количество информации оно в себе содержит [3, 22, 27]. Поэтому рассмотренное условие повышения степени правдоподобия вывода по аналогии, по сути дела, эквивалентно требованию о том, чтобы посылки содержали в себе *возможно больше информации о сравниваемых объектах.*

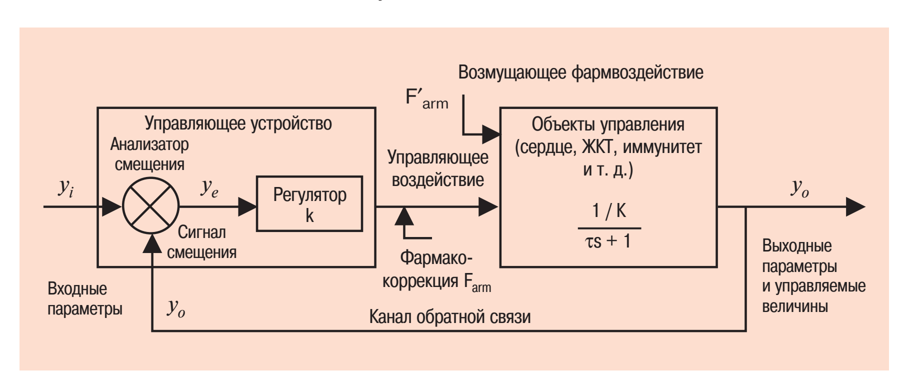
Моделирование в функциональных системах

Модель должна отображать свойства и особенности прототипа, а не самой себя. Чем шире мы охватываем структурно-функциональные особенности прототипа, тем более сложной предстает его модель.

Попробуем это проанализировать на основе собственных психофармакологических исследований. В качестве базы формально-логического моделирования мы использовали концепцию академика П.К. Анохина [1, 2]. Важным положением концепции функциональных систем является представление об афферентном синтезе. Прежние взгляды основывались на простой регуляторной цепи условных рефлексов: сигнал ⇒ ответ. П.К. Анохин убедительно показал, что любому поступку человека или животного предшествует совокупная взаимооценка условий данного момента, основанная на прошлом опыте [2].

Концепция П.К. Анохина может быть формализована на примере системы автоматического регулирования с положительной и отрицательной обратной связью. Поскольку в дальнейшем мы будем неоднократно обращаться к принципам *теории автоматического регулирования* (ТАР), введем некоторые обозначения. Система (рис. 2.1) состоит из *управляющей* части, в которой y_i – входной сигнал (параметр), k – регулятор к *управляемой* части, то есть объекта управления, выдающего выходные сигналы, y_0 – параметры или величины.





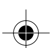


Рис. 2.1. Принципиальная блок-схема регулирования, например, мозгом в больших биосистемах при корректирующих (F_{arm}) и возмущающих (F'_{arm}) воздействиях фармакологических средств (объяснения в тексте)

Выходные сигналы по каналу обратной связи поступают в управляющую часть, в которой через анализатор смещения вырабатываются сигналы ошибки y_e и отклонений. В приложении к нашим задачам мы должны ввести F символы для фармакологических факторов: F_{arm} – для дополнительного управляющего воздействия и F'_{arm} – для действия лекарств в виде помех или возмущающего влияния. В этом случае связь между F_{arm} – и y_e может принимать несколько различных форм. Мы исходим из простого примера замкнутой системы автоматического регулирования с обратной связью, хотя в живых системах следует учиты-

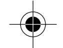
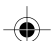
вать влияние не одного, а нескольких одновременно действующих параметров. В этом случае в силу вступают принципы комбинаторики с многочисленными повторениями.

Рассмотрим такой случай в рамках математической комбинаторики, а именно в задаче *сочетаний с повторениями*. Введем один параметр: в сочетание с повторениями обязательно должны входить элементы $r \leqslant n$. Чтобы обеспечить присутствие элементов r–типов, возьмем по элементу каждого типа. Тогда в k–сочетании окажутся, заняты r мест. Остальные же $k - r$ мест можно заполнить любыми элементами n типов. Поэтому комбинаций искомого вида столько же, сколько и сочетаний с повторениями из элементов n типов, содержащих по $k - r$ элементов каждое, то есть:

$$C(k - r)/n = C(k - r)/(n + k - r - 1). \qquad (2.7)$$

В частности, если $n \leqslant k$ и требуется, чтобы в k–сочетания с повторениями входил по крайней мере один элемент каждого из n–типов, то получится $C(k - n)/(k - 1)$ комбинаций.

Математическое выражение зависимости между y_o и y_i для системы, представленной на блок-схеме (рис. 2.1), может быть получено в виде следующих уравнений. Для управляющей части оно будет выглядеть как

$$F_c = k(y_i - y_o). \qquad (2.8)$$

Для объекта регулирования оно приобретет следующий вид:

$$\tau \frac{dy_o}{dt} + y_o = \frac{1}{K}(F_c + F_d). \qquad (2.9)$$

Если положить $F_{arm}/K \equiv y_c$ и $F'_{arm}/K \equiv y'_{farm}$, то уравнение (2.9) можно переписать в более компактной форме:

$$\tau \frac{dy_o}{dt} + y_o = y_{farm} + y'_{farm}; \qquad (2.10)$$

положив $k_l \equiv k/K$, получим уравнение (2.8) в виде

$$y_{farm} = k_l\,(y_i - y_o). \qquad (2.11)$$

Подставив выражение (2.11) в уравнение (2.10), объединив члены, содержащие y_o, и разделив обе части уравнения на $(1 + k_1)$, получим искомую зависимость:

$$\left(\frac{r}{1+k_1}\right)\frac{dy_o}{dt} + y_o = \left(\frac{k_1}{1+k_1}\right)y_i + \left(\frac{1}{1+k_1}\right)y_{farm}. \qquad (2.12)$$

Из уравнения (2.12) вытекают два следствия: одно – для систем «чистого» слежения, другое – для «чистого» регулирования. Это удобно для любых (электрических, механических, информационных) про-

цессов, но не для живых систем. Если с математической точки зрения значение установившейся *точки равновесия* связано лишь с коэффициентами и операциями сдвига и масштаба, то в биосистемах такое смещение может означать переход от жизни к апоптозу. В живых системах действуют несравненно более сложные принципы управления, которые требуют иных взглядов «новой математики».

Иными словами, ответная реакция биосистем бесконечно разнообразна, вероятностна и зависит от пусковых и обстановочных раздражителей, предпусковой интеграции и всего предшествующего опыта. Интересно, что экстирпация лобных долей нарушает процессы именно афферентного синтеза по П.К. Анохину, а в нашей схеме – детектора и сигналов смещения [3].

Важной частью концепции является представление о наличии критериальных ориентиров сравнения исходных намерений к действию и ожидаемых результатов на основе специального физиологического механизма – «акцептора действия». Этот своеобразный аппарат «предвосхищения» является конечным результатом афферентного синтеза, как основы для управляющих воздействий.




Теория функциональных систем П.К. Анохина является блестящим примером научного миросозерцания и методологии науки. Использованные им теории силлогизма и дедукции вылились в логическое построение на основе строгих научных фактов, системы комбинаторных взаимодействий и преобразований однопорядковых элементов внутри самой системы [1].

При фармакологическом анализе и моделировании интрацентральных отношений головного мозга, физиологов и фармакологов уже давно не удовлетворяет трактовка результатов в рамках влияния веществ на процессы возбуждения и торможения [7, 10, 27]. Требуется методологически более совершенный принцип оценки результатов. Ее дает весьма продуктивная концепция академика П.К. Анохина [1, 2] и его учеников [7, 8] о функциональной системе и роли афферентного синтеза, в том числе мотиваций, обратной афферентации, акцептора результатов действия для осуществления целенаправленного поведения.

Ранее [4] нами были проведены исследования, построенные таким образом, чтобы для разрешения сильной мотивации (страх, боль, голод), животные могли в условиях конфликтных ситуаций с другими животными и меняющихся условий опыта принимать различные решения для достижения цели. Оценивая полученные результаты в аспекте теории функциональных систем, следует отметить, что нейролептики (аминазин, левомепромазин и этаперазин) и м-холиноблокаторы (атропин, амизил) нарушают мотивационные механизмы голода,

страха и особенно ярости, снижают значимость обстановочной и пусковой афферентации.

Универсальность ряда медиаторов моноаминэргической природы в процессах осуществления интегративной деятельности мозга, вне зависимости от этапа его филогенетического становления (крысы, кролики, кошки, приматы, человек), их способность вмешиваться в механизмы генерации и взаимодействия биопотенциалов различных мозговых образований, трансформацию стохастических и гармонических составляющих ЭГ и ЭКоГ, дают основание рассматривать их в качестве материального субстрата осуществления межцентральных взаимоотношений [3, 4]. В этом аспекте центральные эффекты психостимуляторов, психотомиметиков, антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков, их способность вмешиваться в синтез, метаболизм и конечные эффекты моноаминов, влияние на баланс медиаторных средств мозга, позволяют считать психотропные средства регуляторами системной деятельности головного мозга и его высшего звена – коры больших полушарий [4, 5].

Психостимуляторы (фенамин) и психотомиметики (кокаин, LSD, BZ) улучшают память, реакцию и пусковые стимулы, но ослабляют пищевые мотивации. Трициклические антидепрессанты наилучшим образом устраняют мотивационные механизмы страха и ослабляют агрессивное поведение. Однако такие элементы функциональной системы как оценка ситуации, процесс принятия решения в наибольшей степени подавляются нейролептиками, м-холино-и α-адреноблокаторами, в меньшей – антидепрессантами (особенно в малых дозах), но облегчаются психостимуляторами, психотомиметиками и антихолинэстеразными веществами (рис. 2.2).




Интересно, что анодическая поляризация лобных зон коры, хвостатого ядра и медиальных ядер таламуса усугубляет нарушение психотропными веществами процессов принятия решения. Подобные результаты могут быть расценены в рамках представлений как подтверждение особой значимости лобных долей и мозговых образований их функционального сопряжения в интегративных процессах принятия решений [4].

Фармакологический анализ функциональных систем, пищевого и эмоционального поведения (рис. 2.2) также выявил исключительную заинтересованность в эффектах нейро- и психотропных средств лобных долей головного мозга, ответственных за интеграцию механизмов принятия решений, оценку правильности их выполнения и регуляцию интрацентральных аппаратов их реализации. Наиболее уязвимым для различных нейро- и психотропных средств в интрацентральных

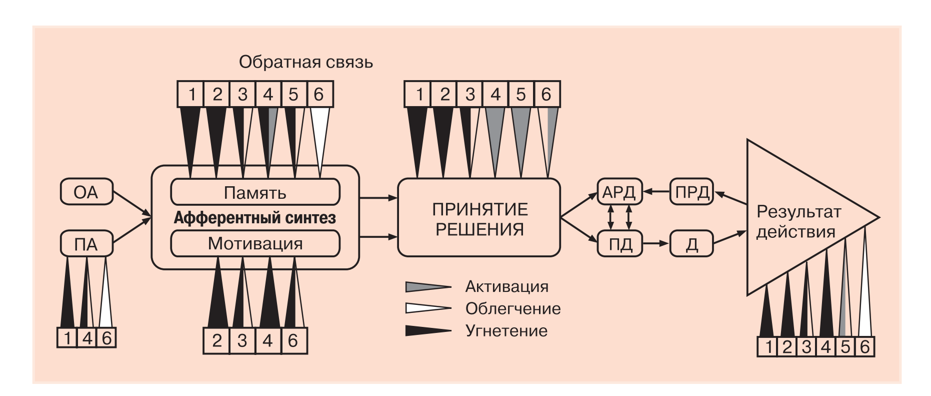
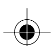


Рис. 2.2. Фармакологический анализ функциональной системы по П.К.Анохину агрессивного поведения кошек с помощью фенотиазиновых нейролептиков (1), транквилизаторов холиноблокирующего действия (2), трициклических антидепрессантов (3), психостимуляторов (4), психотомиметиков (5), антихолинэстеразных средств (6). ОА – обстановочная афферентация; ПА – пусковая афферентация; ПД – программа действия; Д – действие; результат действия; ПРД – параметры результата; АРД – акцептор результата действия

системах афферентного синтеза является процесс принятия решения к действию. К такому выводу приходят и другие исследователи, которые объясняют этот феномен отсутствием врожденных или приобретенных программ принятия решения в процессе фило- или онтогенеза организмов [1, 3, 4, 19, 22].




Нейролептики и центральные холиноблокаторы помимо нарушения механизмов принятия решения, ослабляют мотивационные механизмы реакций голода, страха, ярости (рис. 2.2). Антидепрессанты превосходят все рассмотренные вещества по способности тормозить мотивационные механизмы страха. Особое место занимают психостимуляторы, психотомиметики (малые дозы) и антихолинэстеразные средства, обладающие способностью улучшать процессы принятия решения и облегчать реализацию нужного действия [4].

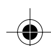
Концепция П.К. Анохина [1, 2] вскрывает два прежде мало рассматривавшихся направления исследования функций головного мозга, как интегративного центра: устойчивости нелинейных регулируемых систем в целом и стабильности вероятностно-детерминированных подсистем целостного организма человека и животных при неограниченных возмущающих воздействиях.

К.В. Судаков указывает [7], что объединение корково-подкорковых аппаратов в доминирующее возбуждение связано с определенной функциональной системой и направлено на обеспечение результата ее деятельности. Например, агрессивное поведение, вызванное искусст-

венным возбуждением гипоталамуса, можно модулировать одновременным возбуждением, временным выключением или разрушением перегородки, гиппокампа, миндалин.

Заключая эту главу, следует еще раз отметить, что любую модель можно построить и изучить разными способами, как бы взвешивая ее на многих весах, шкалы которых имеют разную «полярность». Но при этом модель не может быть соотнесена с себе подобной.

При биомоделировании в целом и фармакомоделировании в частности следует по возможности исключить из научного языка такие значения термина «модель», для выражения которых существуют другие прочно установившиеся термины, и сохранить этот термин для таких специфических гносеологических ситуаций, которые не покрываются понятиями «теория», «гипотеза», «формализм», «исследование», «эксперимент», «наблюдение (клиническое или экспериментальное)», «структура» и т.д. В этом случае достаточно воспользоваться возможностями формальной логики на основе приемов традиционной абстракции и, по-возможности, разнообразных оценок [3, 5, 11, 27].

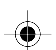



Именно разнообразие этих оценок придает моделям неотъемлемый и безусловный «научный шарм» и интерес для исследователей. В процессе моделирования, если оно направлено на изучение прототипа, а не на самолюбование и самоотнесение, как правило неожиданно, почти незаметно или даже неосознанно возникают вопросы, которые «вертелись» в голове, но не оформлялись вербально. Вся прелесть корректного моделирования в том, что в поисках ответов по мелким задачам исследователь иногда задается жизненно важными вопросами и ставит их перед собой в виде глобальных проблем.

Литература

1. *Анохин П.К.* Теория функциональной системы // *Усп. физиол. наук, № 1, с. 19-54, 1970.*
2. *Анохин П.К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. *В кн.: Принципы системной организации функций. – М.: Наука, с. 5-48, 1973.*
3. *Каркищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. *– М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004.*
4. *Каркищенко Н.Н.* Фармакология системной деятельности мозга. *– Ростовское книжное изд-во, 1975.*
5. *Каркищенко Н.Н.* Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственых средств в клинике // *Фармакология и токсикология, № 3, с. 22. 1982.*

6. *Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г.* Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека // *Токсикол. вестник. № 3, с. 12-17, 2002.*
7. *Судаков К.В.* Приоритетные фундаментальные исследования интегративной деятельности нервной системы // *Вестник РАМН, № 9, с. 3-6, 2003.*
8. *Судаков К.В.* Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности // *Вестник РАМН, № 11, с. 15, 2002.*
9. *Bhogal N., Combes R.* The UK Food Standarts Agency Draft Report on Variability and Uncertainty in Toxicology: A response by FRAME // *ATLA, 34, pp. 539-544, 2006.*
10. *Boldessarins R.J., Fisher J.E.* Model systems in Biological Psychiatry // *Cambridge 5 MFT Press, 251 p., 1975.*
11. *Chen M.-L., Patnaik R., Hauck W.W. et al.* An individual bioequivalence criterion: Regulatory consideration // *Stat. Med., vol. 19, 20, pp. 2821-2842, 2000.*
12. *DiStefano J.J.* Design and optimization of tracer experiments in physiology and medicine // *Harvard, vol. 24, pp. 37-42, 2007.*
13. *Grindon C., Combes R., Cronin M.T.D., Roberts D.W., Garrod J.* Integrated decision-tree testing strategies for environmental toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation // *ATLA, 34, 2006.*




14. *Gьlden M., Seibert H.* Impact of bioavailability on the correlation between *in vitro* cytotoxic and *in vivo* acute fish toxic concentrations of chemicals // *Aquatic Toxicology, 72, pp. 327-337, 2005.*
15. *Gьlden M., Seibert H.* In vitro-in vivo extrapolation: estimation of human serum concentrations of chemicals equivalent to cytotoxic concentrations *in vitro* // *Toxicology, 189, pp. 211-222, 2003.*
16. *Hauschke D., Steinijans V.W.* The U.S. draft guidance regarding population and individual bioequivalence approaches: comments by research-based pharmaceutical company // *Stat. Med., vol. 19, 20, pp. 2769-2774, 2000.*
17. *Illing H.P.A.* General overview of the safety evaluation of chemicals // *In Alternatives to Animal Testing (Ed. R.E. Hester & R.M. Harrison). Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2006.*
18. *Jelliffe R., Schumitzky A., Van Guilder M.* Population pharmacokinetic. Pharmacodynamic modeling: parametric and nonparametric methods // *Therap. Drug. Monit, vol. 22, pp. 354-365, 2000.*
19. *Krasovskii G.N.* Extrapolation of Experimental Data from Animals to Man // *Environmental Health Perspectives, vol.13, pp. 51-58, 1976.*
20. *Lee R.F., Steinert S.* Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals // *Mutation Research, 544, pp. 43-64, 2003.*
21. *Mattioni B.E., Kauffman G.W., Jurs P.C. et al.* Predicting the genotoxicity of secondary and aromatic amines using data subsetting to generate a model ensemble // *J. of Chem. Inform. and Computer Sci., 43, pp. 949-963, 2003.*

22. *Payne R.L., Goodwin G.C.* Experiment design dynamic system identification and data analysis. – *N.Y., 2007.*
23. *Pitsillide C.M., Joe E.K., Wei X. et al.* Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles // *J. Biophysical, 84, pp. 4023-4032, 2003.*
24. *Shalev M.* European Commission proposes radical overhaul of animal transport rules // *Lab. Animal, 32, 16, 2003.*
25. *Stefanovski D., Moate P.J., Boston R.C.* WinSAAM: a windows-based compartmental modeling system // *Metabolism: Clinical and Experimental, 52, pp. 1153-1166, 2003.*
26. *Winchilli V.M., Elswick R.K.* The multivariante assessment of distributions // *J. Royal. Stat., vol. 7, 1, pp. 444-460, 2007.*
27. *Zashke E.L.* Modeling of phyisiological wave pattern in pharmacology // *J. Clinical and Exp.Pharm., vol. 21, 9, pp. 426-439, 2007.*